UNIVERSITÉ SCIENTIFIQUE ET MÉDICALE DE GRENOBLE

FACULTÉ DE MÉDECINE

Domaine de la Merci - 38700 LA TRONCHE

ANNÉE 1973

N° d'ordre : 77

LÉVURÉMIES ET SEPTICÉMIES A CANDIDA
ASPECTS DIAGNOSTIQUES, THERAPEUTIQUES ET PROPHYLACTIQUES
A PROPOS DE 16 OBSERVATIONS

THESE

présentée

à la Faculté de Médecine de Grenoble

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

(Diplôme d'Etat)

par

Patrick FABRE

né à BOIS - GUILLAUME (76)

Cette thèse sera soutenue publiquement le 23 Novembre 1973

devant

MM. les Professeurs Y. MAZARÉ *Président du Jury*

J. BARRIÉ

J. M. MULLER

P. AMBROISE-THOMAS

UNIVERSITÉ SCIENTIFIQUE ET MÉDICALE DE GRENOBLE

FACULTÉ DE MÉDECINE

Domaine de la Merci - 38700 LA TRONCHE

ANNÉE 1973

N° d'ordre :

LÉVURÉMIES ET SEPTICÉMIES A CANDIDA
ASPECTS DIAGNOSTIQUES, THERAPEUTIQUES ET PROPHYLACTIQUES
A PROPOS DE 16 OBSERVATIONS

THESE

présentée

à la Faculté de Médecine de Grenoble

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

(Diplôme d'Etat)

par

Patrick FABRE

né à BOIS - GUILLAUME (76)

Cette thèse sera soutenue publiquement le 23 Novembre 1973

devant

MM. les Professeurs Y. MAZARÉ *Président du Jury*

J. BARRIÉ

J. M. MULLER

P. AMBROISE-THOMAS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A la mémoire de mes grand-mères

A ma femme

A mes parents

A ma belle-mère, à ma belle-soeur

A ma marraine et à Philippe

A ma famille

A mes Amis

En témoignage de mon affection

A Monsieur le Professeur Y. MAZARE

Professeur de clinique médicale

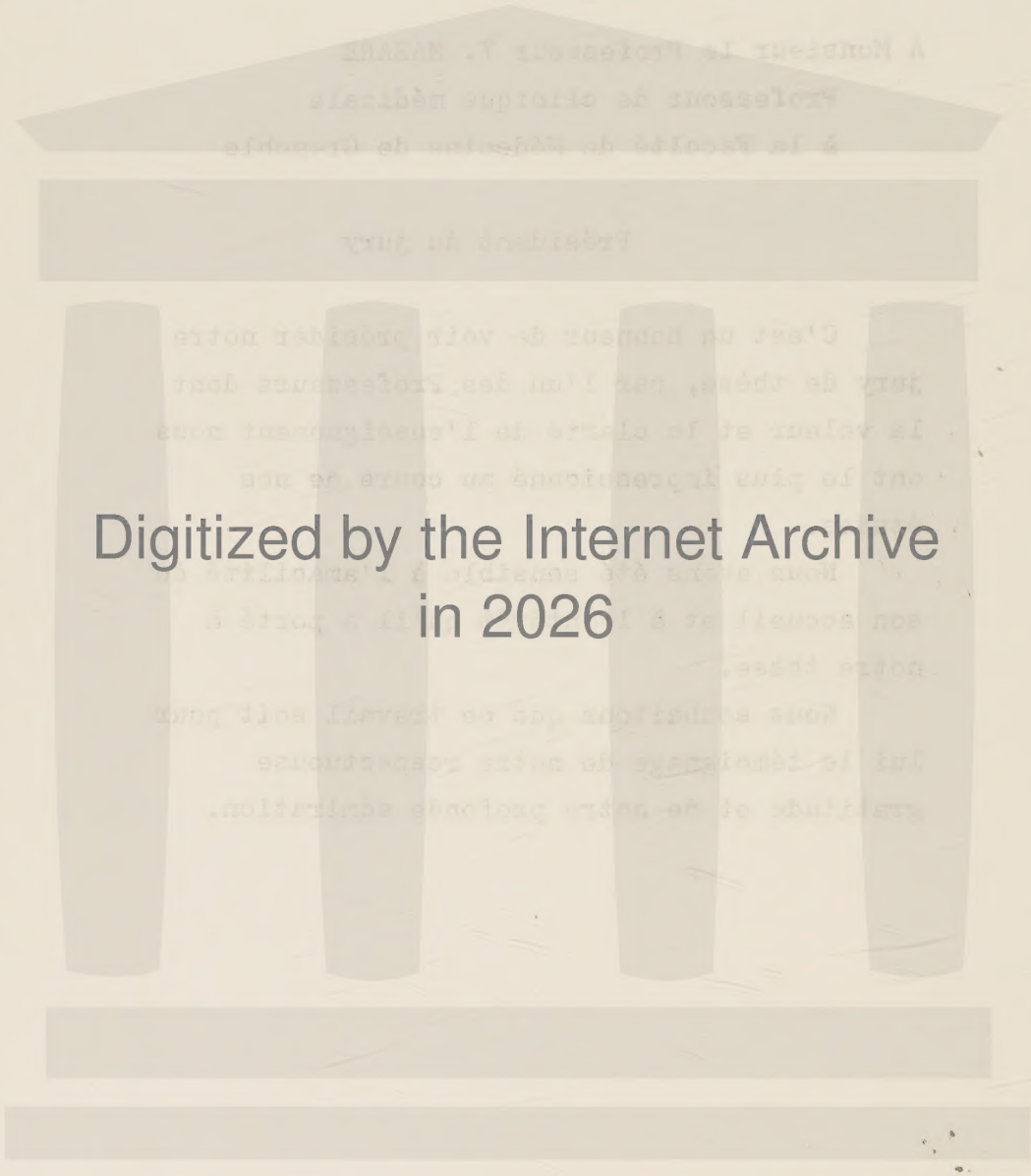
à la Faculté de Médecine de Grenoble

Président du jury

C'est un honneur de voir présider notre jury de thèse, par l'un des Professeurs dont la valeur et la clarté de l'enseignement nous ont le plus impressionné au cours de nos études.

Nous avons été sensible à l'amabilité de son accueil et à l'intérêt qu'il a porté à notre thèse.

Nous souhaitons que ce travail soit pour lui le témoignage de notre respectueuse gratitude et de notre profonde admiration.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534920_0014

A Monsieur le Professeur BARRIE

Professeur de séméiologie chirurgicale

Chirurgien des Hôpitaux de Grenoble

Nous vous remercions de l'accueil que vous nous avez réservé et de l'honneur que vous nous faites en voulant bien siéger à notre jury de thèse.

Tout au long de ce travail, vous nous avez facilité l'accès aux dossiers de votre service et fait bénéficié de votre expérience personnelle.

Qu'il nous soit permis de vous témoigner, aujourd'hui, notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur MULLER

Professeur à la Faculté de Médecine de Grenoble

Médecin des Hôpitaux

Nous avons apprécié pendant nos études la richesse de votre enseignement.

Nous vous exprimons notre gratitude pour les renseignements et les documents que vous nous avez fournis.

Vous nous avez facilité l'accès aux dossiers de vos malades. Nombre de nos observations sont issues de votre service. Votre grande expérience des Candidoses généralisées fait de vous un juge hautement qualifié.

A Monsieur le Professeur AMBROISE-THOMAS

Professeur Agrégé de Parasitologie

Biologiste des Hôpitaux de Grenoble

C'est la qualité de votre enseignement et votre dynamisme qui ont fait naître en nous l'intérêt que nous portons à la Parasitologie.

Nous vous remercions de l'accueil et des facilités que vous nous avez offertes en nous ouvrant les portes de votre Laboratoire.

Vous nous avez fait le grand mais difficile honneur de nous confier notre sujet de thèse. Nous avons pu alors apprécier votre expérience des Candidoses, la rigueur de votre esprit et de vos méthodes et surtout votre souci d'apporter dans chacun de vos actes un progrès, une amélioration des soins aux malades.

Nous vous remercions de la sympathie que vous nous avez toujours témoignée. Vous n'avez pas ménagé votre temps précieux pour nous guider dans ce travail.

Nous vous prions de croire à nos plus sincères remerciements et à l'assurance de notre profond respect.

A Madame le Docteur A. GOULLIER
- Assistant - Chef de Travaux

qui ne s'est jamais départie de sa gentillesse habituelle, nous a fait bénéficier de ses connaissances et dont l'aide bienveillante nous a permis de mener à bien ce travail.

Qu'elle trouve ici le témoignage de notre sympathie et de notre reconnaissance.

Nous remercions les Professeurs, Chefs de Services qui nous ont confié, avec bienveillance les dossiers de leurs malades et en particulier le Professeur GAUTIER et le Professeur STIEGLITZ.

A tout le personnel du Laboratoire de Parasitologie et en particulier Mesdames LASCAUD et GRILLOT, ainsi que Mesdames REBREYEND, BRUNIER et ROLET.

Mes remerciements et mon amitié.

I N T R O D U C T I O N

Les septicémies à Candida sont des affections iatrogènes. Les cas se sont multipliés ces 20 dernières années d'une façon très remarquable, essentiellement dans les services de soins intensifs et de chirurgie.

Les cliniciens de ces services sont maintenant très conscients de la valeur pathologique de la présence de levures dans le sang et dans d'autres milieux naturels de l'homme. Car si les Candida sont habituellement considérés comme des germes saprophytes, ils peuvent dans certaines conditions devenir très virulents. C'est un exemple typique de "germes opportunistes". L'existence même de l'entité-septicémie à Candida n'est plus niée aujourd'hui.

Trois grands facteurs favorisants sont impliqués dans cette augmentation de fréquence des cas de septicémie à Candida.

- les terrains fragilisés par de graves affections,
- les traitements antibiotiques longs et énergiques,
- et enfin, l'ensemble des manoeuvres de réanimation.

Les septicémies à Candida apparaissent donc comme "la rançon de la réanimation intensive".

Il ne parait guère possible d'intervenir au niveau des techniques de réanimation : les indications thérapeutiques y sont particulièrement élaborées et les manipulations très rigoureuses.

Par contre, il est possible de recourir à un dépistage systématique par hémocultures des levurémies voire des septicémies.

Ce dépistage quasi-systématique permet un diagnostic très précoce des candidémies. C'est ce qui a été tenté à Grenoble depuis 3 ans. Cette attitude a trouvé un heureux prolongement avec l'apparition d'un nouvel antifongique : la 5 Fluorocytosine qui vient compléter notre arsenal thérapeutique.

C'est le bilan de cette activité que nous nous proposons de présenter dans cette thèse, en partant de 16 observations grenobloises.

Au cours de ce travail, nous envisagerons successivement :

PREMIERE PARTIE

LES ENSEIGNEMENTS DE LA LITTERATURE

PLAN

1. DEFINITION

   LA REPARTITION GEOGRAPHIQUE

2. FREQUENCE

3. L'AGENT CAUSAL
   - 3.1. Classification
   - 3.2. Morphologie
   - 3.3. Culture

4. RESERVOIR DE LEVURES
   - 4.1. Environnement fongique
   - 4.2. Les animaux
   - 4.3. L'homme

5. MODE D'INFESTATION
   - 5.1. Mode endogène
   - 5.2. Mode exogène

6. FACTEURS FAVORISANTS
   - 6.1. Facteurs favorisant la CROISSANCE des Candida
     - 6.1.1. L'âge
     - 6.1.2. Le sexe
     - 6.1.3. L'hygiène

6.1.4. Le diabète
6.1.5. Les affections malignes : néoplasies, maladie de Hodgkin, leucémies.
6.1.6. Anurie par insuffisance rénale
6.1.7. Les carences
6.1.8. Facteurs médicamenteux
6.2. Facteurs favorisant la PENETRATION des levures dans le sang
6.2.1. Effet local irritant des antibiotiques
6.2.2. Cathéters intraveineux
6.2.3. La chirurgie
6.2.4. Les brûlures

7. PATHOGENIE
7.1. Conjonction de plusieurs facteurs
7.2. Passage d'une candidémie à une septicémie

8. ANATOMOPATHOLOGIE

9. CLINIQUE
9.1. Type de description
9.2. Circonstances de survenue
9.3. Symptômatologie
9.4. Evolution

10. FORMES CLINIQUES
10.1. Formes subaigues
10.2. Formes suraigues
10.3. Septicémies à Candida du nourrisson

11. COMPLICATIONS
11.1. Associations
11.2. Disséminations

12. DIAGNOSTIC POSITIF
    - 12.1. Eléments d'ORIENTATION
    - 12.2. Eléments de CERTITUDE
        - 12.2.1. L'hémoculture
        - 12.2.2. Evaluation de l'activité des Antibiotiques antifongiques
        - 12.2.3. Séro-diagnostic

13. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL
    - 13.1. Cancers et maladie de Hodgkin
    - 13.2. Les suppurations profondes
    - 13.3. Les autres septicémies

14. THERAPEUTIQUE
    - 14.1. Les moyens thérapeutiques
        - 14.1.1. Mesures générales
        - 14.1.2. Médications antifongiques
    - 14.2. Indications
        - 14.2.1. Urocultures positives
        - 14.2.2. Levurémie
        - 14.2.3. Septicémie
        - 14.2.4. Autres indications
    - 14.3. Résultats

15. PROPHYLAXIE
    - 15.1. En milieu chirurgical
    - 15.2. En milieu médical
        - 15.2.1. Les cathéters à demeure
        - 15.2.2. Les traitements antibiotiques et immunosuppresseurs.

DEUXIEME PARTIE

LES OBSERVATIONS GRENOBLOISES

TROISIEME PARTIE

DISCUSSION

BIBLIOGRAPHIE

1. DEFINITION

Les Septicémies à Candida sont des infections générales conditionnées par des décharges importantes et répétées dans le sang de levures pathogènes. Issue d'un foyer septique, cette irrigation continue ou discontinue de germes engendre des signes graves tenant à de multiples embolies septiques et laissant au second plan le foyer infectieux initial.

La plupart des termes de cette définition peuvent être retenus et analysés individuellement.
- "infection générale" par la dissémination sanguine,
- "décharges importantes et répétées" c'est le problème pathogénique,
- "foyer septique" deux mots qui recouvrent de multiples causes favorisantes
- "migration continue ou discontinue" : le diagnostic biologique
- "signes généraux graves" : signes cliniques
- "multiples embolies septiques" on évoque bien sûr l'anatomie pathologique mais aussi la différence entre septicémies et levurémies.

Enfin, deux phrases incidentes sont plus importantes qu'il n'y parait :
- "levures pathogènes" : les Candida sont habituellement saprophytes, comment deviennent-ils pathogènes ?
- "le foyer infectieux" : il peut être exogène ou endogène.

LA REPARTITION GEOGRAPHIQUE

La répartition des Septicémies à Candida se calque sur celle des Candida qui sont des germes ubiquitaires, il n'y a donc pas de répartition géographique particulière.

PREMIERE PARTIE

LES ENSEIGNEMENTS DE LA LITTERATURE

2. FREQUENCE

La fréquence des septicémies à Candida a considérablement augmenté depuis une quinzaine d'années, et ce surtout du fait de la vulgarisation des perfusions d'antibiotiques à large spectre.

L'augmentation de fréquence a donc suivi l'apparition et le développement des services de soins intensifs.

Par ailleurs, les progrès dans le diagnostic biologique permettent de faire état de cas qui n'auraient pas été diagnostiqués autrefois.

Il y a une quinzaine d'années, les rares cas étaient tous publiés : ainsi le 1er cas publié fut celui de BOGEN et KESSEL en 1937, puis ce furent les cas de WESSLER et BROWN (1945), LELONG (1953), BERNARD (1955), ROBINEAU (1956), RABOT (1956), RICHET et DROUHET (1959), CONN (1959), BOLDESCO (1960), CLAY et WAROT (1961).

Mais depuis 1960, les cas rapportés sont très nombreux : des auteurs comme VIC-DUPONT, VIALATTE, DROUHET, UTZ, SATGE, WILLIAMS ont publié de grandes séries d'observations. Ces cinq dernières années, les publications se sont encore multipliées.

Si l'on se réfère au nombre de cas publiés, la fréquence des septicémies à Candida a quintuplé entre 1955 et 1970 et les cas publiés auront décuplé avant que ne commence 1975.

3. L'AGENT CAUSAL

Notions générales sur la biologie des Candida

Les Candida, agents des septicémies, sont des germes banals qui vivent habituellement en saprophytes. Cependant, sur un terrain particulier, ils peuvent se développer intensément et devenir virulents : ce sont des champignons "opportunistes". Les principaux tableaux cliniques des candidoses sont les localisations digestives, cutanées, urogénitales, broncho-pulmonaires et les septicémies.

3.1. Classification

Les Candida sont des champignons levuriformes se multipliant par bourgeonnement de cellules isolées.
Au sein de ces levures, on distingue deux catégories :

- les Saccharomyces ayant une reproduction sexuée
- et les Cryptococcaceae n'ayant pas de reproduction sexuée et groupant trois sous-familles :

La plus importante est celle des Cryptococcoïdeae qui compte quatre genres d'intérêt médical.

1° le genre Candida
2° le genre Cryptococcus dont Cryptococcus neoformans
3° le genre Torulopsis avec Torulopsis glabrata
4° le genre Pityrosporum

3.2. Morphologie

Les Candida apparaissent sous forme de levures, petites cellules isolées de 2 à 4 microns, ovales, bourgeonnantes, a parois minces, développant dans les milieux favorables un appareil sporifère filamenteux, ramifié, constitué uniquement par des blastospores placés bout à bout et un pseudomycélium.

3.3. Culture

Les cultures s'obtiennent au contact de l'air, elles sont plus abondantes dans les milieux solides que dans les milieux liquides. Par exemple : le lait, milieu liquide, constitue un milieu médiocre et dans la salive la croissance de levures est nulle.

Le principal milieu utilisé est la gélose de Sabouraud sur laquelle la culture est rapide, les colonies sont lisses, crémeuses, humides.

L'examen de ces colonies montre la présence de levures du genre Candida. L'identification de l'espèce en cause se fera sur des milieux spéciaux.

4. RESERVOIR DE LEVURES

Les enquêtes parasitologiques permettent de retrouver des Candida dans le milieu ambiant et en particulier sur le materiel hospitalier et chez les êtres vivants.

Nous verrons successivement l'environnement fongique, la présence de Candida chez l'animal et chez l'homme à l'état saprophyte et pathogène.

4.1. Environnement fongique

On peut isoler les Candida dans la nature où ils semblent se maintenir sans pouvoir prospérer : air, fruits ou légumes en cours de décomposition, céréales, produits laitiers, fleurs, confitures, tabac (LANGERON).

Des prélèvements systématiques ont été réalisés en particulier dans les collectivités et les locaux hospitaliers (BASSET, 1966 ; BODEY, BORDERON, 1971 ; CLAYTON, 1966).

Ces enquêtes ont montré que l'air des salles, le personnel infirmier, le materiel utilisé au cours des actes médico-chirurgicaux, le linge, la literie peuvent être contaminés et se trouver à l'origine de complications fongiques sur un terrain exposé.

4.2. Les animaux

BRUMPT a retrouvé régulièrement la présence de Candida albicans dans les selles et le contenu intestinal de hérissons.

COUTELEU et COCHET ont rencontré des Candida chez divers rongeurs.

4.3. L'homme

Les Candida sont habituellement saprophytes et se retrouvent chez l'homme sain.

Dans certaines circonstances favorisantes que nous développerons plus loin, ces levures peuvent devenir pathogènes.

4.3.1. Le saprophytisme

a - Candida albicans est un saprophyte exclusif des muqueuses. C'est la seule espèce vivant normalement dans le tube digestif de l'homme.

Les travaux de BARTHE, 1969, ont confirmé la fréquence de ce saprophytisme digestif. Selon COHEN et Coll. des concentrations de 100 colonies par ml ou plus ont été observées dans 27 % des prélèvements au niveau de l'oropharynx, 3 % des prélèvements jéjunaux, 50 % des prélèvements iléaux et 59 % des prélèvements coliques. La peau, contrairement aux muqueuses n'est le siège de Candida albicans que dans des cas pathologiques, car à l'inverse des autres espèces, Candida albicans n'est jamais retrouvé sur la peau saine.

b - par contre, une dizaine d'autres espèces de Candida : C. tropicalis, C. parakrusei, C. pseudotropicalis, C. krusei, C. guillermondii, C. brumptii, C. stellatoides, C. zeylanoïdes, C. robusta, C. humicola, sont habituellement saprophytes des téguments et des muqueuses digestives, bronchiques et génito-urinaires.

BARTHE, dans ses travaux sur la fréquence des levures dans les milieux naturels de l'homme a trouvé C. tropicalis très souvent dans les urines mais moins couramment dans la bouche, le nez, la gorge et le vagin.

c - POPOV et SOLEVTCHAN ont montré que le saprophytisme habituel de la plupart des Candida ne se limitait pas aux muqueuses digestives, bronchiques et génito-urinaires mais que

la présence des Candida était retrouvée au niveau des viscères profonds et dans le système nerveux central, sans aucune manifestation clinique de Candidose.

d - Lorsqu'il s'agit d'un sujet sain, les Candida ainsi retrouvés dans la gorge, les selles, le vagin, les sécrétions bronchiques ou sur la peau sont en nombre assez réduit, décelables en général uniquement par culture.

4.3.2. Les Candida agents pathogènes

Dans certaines circonstances favorisantes qui relèvent du malade lui-même, de la maladie ou des traitements de celle-ci, ces champignons très répandus dans la nature, saprophytes habituels peuvent devenir occasionnellement pathogènes et se développer abondamment dans l'organisme en pénétrant dans les tissus.

Actuellement, Candida albicans est le principal responsable des candidoses superficielles : soit muqueuses (muguet buccal, vulvovaginal), soit cutanées (perlèche, eczéma des plis, dyshidroses) et des candidoses viscérales (digestives, bronchopulmonaires surtout). Candida tropicalis montre un pouvoir pathogène plus réduit mais on assiste à l'apparition de plus en plus fréquente de manifestations pathologiques profondes, en particulier de septicémies et d'endocardites dues à des espèces de levures considérées autrefois comme non pathogènes ou comme de banals saprophytes.

- C. parakrusei
- C. tropicalis
- C. pseudotropicalis
- C. guillermondi
- C. krusei
- C. brumpti
- C. stelladoidea
- C. zeylanoïdes

L'Institut Pasteur a publié une statistique portant sur la période 1954 - 1960 : sur 300 prélèvements pratiqués 640 souches de Candida ont été isolées.

De ces 640 souches : 500 concernant Candida albicans (78 %)
50 concernant Candida tropicalis (7,8 %)
15 concernant d'autres espèces de Candida (5,9 %)

La pathogénicité de Candida albicans a été manifeste dans 350 cas sur 500 (70 %) où cette espèce a été isolée, tandis que le nombre de manifestations pathologiques attribuées aux autres espèces de Candida a été beaucoup plus réduit.

La mise en évidence de Candida albicans dans le sang, le pus d'abcès, la peau et les ongles a toujours été liée à des manifestations pathologiques.

On voit donc que les levures potentiellement pathogènes sont nombreuses et que ce caractère pathogène n'est pas seulement l'apanage de Candida albicans ; cependant sa présence sur les téguments garde toute sa valeur, celle-ci ayant une signification pathologique. Cette virulence occasionnelle est très différente de la virulence systématique de certains autres champignons microscopiques (Histoplasma capsulatum, Coccidioïdes immitis, Blastomyces dermatitidis) qui produisent une maladie au premier contact avec l'individu sain.

5. MODE D'INFESTATION

En matière de Candidose, l'infestation peut se faire à partir des Candida du malade ou de Candida étrangers à l'organisme.

5.1. Le premier mode d'infestation est dit endogène

La porte d'entrée est digestive ou respiratoire.

5.1.1. L'envahissement peut se faire par contiguité.

Les levures se développent abondamment sur la muqueuse, formant des taches blanchâtres qui confluent et s'étendent à toute la muqueuse digestive ou bronchique. De telles candidoses peuvent être à l'origine de candidoses cutanées.

On trouve presque toujours un foyer muqueux voisin, saprophytique ou pathologique, qui a ensemencé de proche en proche les téguments. Les candidoses bronchopulmonaires s'expliquent aisément par le saprophytisme des Candida au niveau des voies respiratoires supérieures, du tube digestif et des muqueuses de nombreux sujets.

5.1.2. L'envahissement peut aussi se faire par voie hématogène :

Les levures et les filaments de Candida qui envahissent la muqueuse digestive, peuvent, dans certaines conditions, traverser la muqueuse intestinale, les diverses couches de la paroi et pénétrer les capillaires de la sous-muqueuse. Les Candida peuvent alors disséminer dans tous les organes et les tissus.

Ce mécanisme a été démontré dans une auto-expérimentation par KRAUSSE (1969) qui, alors qu'il était en parfaite santé, a absorbé un nombre de Candida correspondant à ce que l'on observe dans une selle après antibiothérapie prolongée. En quelques heures, les hémocultures et les urocultures se sont positivées, objectivant un certain degré de levurémie et de

candidurie. Dans certains cas de candidoses profondes, le seul tarissement de la source intestinale peut permettre la guérison de foyers à distance, ce qui explique l'effet bénéfique d'antifongiques oraux ne traversant pas le tractus digestif.

5.2 Le deuxième mode d'infestation est dit exogène

Il se fait à partir de levures étrangères à l'organisme, les Candida viennent alors :

- soit du milieu où se trouve le malade (milieu hospitalier)
- soit de l'entourage : de la mère en cas de candidose du nourrisson, le personnel soignant des services de réanimation, de maternité, de chirurgie dans les autres cas.

6. FACTEURS FAVORISANTS

Le simple contact d'un organisme avec les Candida ne suffit pas à déterminer une candidose, encore moins une septicémie à Candida.

Il faut considérer : d'une part les facteurs favorisant la prolifération des levures et d'autre part ceux provoquant leur pénétration dans le sang.

Nous exposerons successivement :

1° Les facteurs favorisant la CROISSANCE des Candida

- âge, sexe
- Hygiène
- facteurs intrinsèques : diabète, hémopathies etc...
- médicaments : antibiotiques, corticoïdes etc...

2° Les facteurs favorisant la PENETRATION des Candida dans le sang

- action mécanique de certains médicaments
- cathétérisme
- chirurgie
- brûlures

Pris isolément, un de ces facteurs n'est pas susceptible de provoquer une septicémie.

En règle générale, on rencontre plusieurs causes favorisantes. Il faut de toute façon l'association d'un facteur favorisant la CROISSANCE et d'un facteur favorisant la PENETRATION de la levure dans le sang pour déterminer une septicémie à Candida.

6.1. Facteurs favorisant la CROISSANCE des Candida

Ces facteurs affectent le terrain, le rendant favorable à la prolifération des Candida. C'est TROUSSEAU qui a introduit cette notion de terrain en définissant la Candidose comme l'expression d'un mauvais état général.

6.1.1. L'âge

a - A la suite de la première observation de PARROT, les septicémies à Candida étaient considérées jusqu'à ces dernières années comme l'apanage des nourrissons.

Le nouveau-né, le nourrisson sont très exposés aux candidoses. L'atteinte peut se faire in utero, Candida albicans se retrouvant aussi bien dans le placenta (ALBARACIN-1967) que dans le cordon ombilical (ATERMAN-1969) et chez le foetus (HO-1970). L'atteinte du nouveau-né peut être due à une vulvo-vaginite maternelle à Candida.

BORDERON, DROUHET et Coll. (1971) ont montré que chez le prématuré, l'incidence de contamination à Candida albicans est d'autant plus précoce, élevée, intense que le poids de naissance est faible et que le séjour en incubation se prolonge. Le muguet très fréquent chez les tout - petits devient plus rare chez l'enfant de plus d'un an.

CAVAROC (1971) reprenant les travaux fondamentaux de YOUNG et de ZELDOW, a montré que cette prolifération des Candida était due à l'absence de sécrétion salivaire chez le prématuré et le nouveau-né. La salive assure en effet l'équilibre de la flore saprophyte buccale, l'absence de salivation durant le premier trimestre de la vie laisse le champ libre aux candidoses digestives et à leurs complications générales.

CAVAROC (1968) a d'autre part mis en évidence le rôle du changement de régime sur la recrudescence des Candidoses digestives observées lors du sevrage.

Il y a alors augmentation de la ration d'hydrate de carbone et en conséquence, modification de la flore intestinale. Ces deux circonstances sont l'une et l'autre favorables au développement des candidoses.

b - Depuis une quinzaine d'années, les observations de septicémies à Candida chez l'adulte se sont multipliées et sont maintenant les plus nombreuses. La très remarquable augmentation de fréquence des septicémies à Candida s'est donc faite aux dépens des adultes.

Il est maintenant admis par l'ensemble des auteurs que l'âge n'a pas d'influence en lui-même sur la survenue d'une septicémie à Candida.

6.1.2. Le sexe

Si dans les premières statistiques sur les septicémies à Candida, on a pu évoquer une légère prédominance masculine, cette différence ne semble pas significative d'autant plus que l'on rencontre davantage de candidoses chez la femme que chez l'homme, peut-être du fait de la grande sensibilité de la muqueuse vaginale aux Candida albicans (physiologiquement ou à cause des médicaments anti-conceptionnels).

En définitive, l'âge et le sexe ne sont que des facteurs mineurs de croissance de ces levures.

6.1.3. Hygiène

L'humidité, la macération, l'acidité favorisent l'apparition de candidoses cutanées.
Alors que l'épiderme corné de la peau, en raison de sa faible teneur en eau, ne facilite pas la prolifération des levures, les conditions étiologiques locales jouent un rôle important : ainsi la macération des couches cornées par la transpiration, la mauvaise évaporation dans les plis de la peau, l'accumulation des cellules cornées, de sébum, de déchets métaboliques

constituent les éléments les plus favorables au développement des levures. Ces conditions se retrouvent chez les grands malades des services de réanimation. Pour de tels malades, ce facteur n'est nullement secondaire. Ces conditions d'humidité, de macération, d'acidité sont constantes et il peut suffire d'une manipulation médico-chirurgicale banale en réanimation (cathétérisme, sondage, trachéotomie) pour déterminer une septicémie à Candida.

6.1.4. Le diabète

Le terrain diabétique favorise le développement des Candida tout comme celui des staphylocoques. Les études expérimentales de ANDRIOTE et HASENCLEVER (1961) ont démontré que le diabète alloxanique était un facteur favorisant l'infection expérimentale de la souris par différentes espèces de Candida.

Chez le diabétique, on a pu observer des manifestations cutanéo-muqueuses bénignes ou chroniques graves et des manifestations viscérales (MENHERT). C'est la présence du glucose en excès dans le sang, les urines, et la peau qui facilite le développement des levures. On note par ailleurs une perturbation de l'activité phagocytaire des polynucléaires : absence totale de destruction des levures par les polynucléaires et les monocytes et diminution de l'activité de la myéloperoxydase des lysosomes.

6.1.5. Les affections malignes

Les carcinomes, la maladie de Hodgkin, les leucémies et les lymphomes en altérant le terrain facilitent aussi le développement des mycoses profondes.

a - Les néoplasies

Les travaux de HUTTER (1962), KEYE (1956), KLASTERKY (1972) ont montré la fréquence des greffes de champignons

opportunistes chez le cancéreux. VANBREUSEGHEM (1969) a trouvé une forte fréquence de levures dans le tube digestif, l'arbre respiratoire et divers viscères à l'autopsie de cancéreux.

La fréquence est double (90 %) et le nombre de colonies très augmenté. UTZ (1962) a montré qu'en milieu hospitalier, 30 % des candidoses surviennent chez les seuls cancéreux (carcinome du col, du sein, du colon ou du rectum).

b - Maladie de Hodgkin

On sait que la maladie de Hodgkin peut faire le lit d'une Cryptococcose dans 1 % des cas. Ce pourcentage n'a guère varié ces dernières années, il n'en est pas de même des mycoses à champignons opportunistes.(HART et Coll. 1969) dont la fréquence a nettement augmenté.

Cette greffe est favorisée par :

- la leucopénie (BAKER 1962) UTZ a montré que l'infestation par Candida albicans est particulièrement nette lorsque le taux des granulocytes tombe au dessous de 1500/mm3
- la diminution des Immunoglobulines
- l'effondrement de l'immunité tissulaire (LEHRER, 1970)
- les traitements corticoïdes et immunosuppresseurs
- la baisse très nette de l'activité fongicide des leucocytes. LEHRER trouve dans les leucocytes de certains patients une baisse de l'activité enzymatique de la myélopéroxidase, reflet peut-être d'une anomalie généralisée touchant les enzymes des lysosomes.

c - Leucémies

La fréquence des infections à Candida chez les leucémiques a été révélée en 1955 en France dans un article désormais classique de J. BERNARD, MATHE, DROUHET et aux Etats-Unis par ZIMMERMAN.

BAKER (1962) considère que les leucémies, en perturbant l'appareil lymphopoiétique sont la cause la plus fréquente des affections inductrices de mycoses mortelles. Les deux tiers de ces mycoses sont des candidoses.

On remarque que l'incidence des infections mycosiques était de 6 % de 1930 à 1935 et qu'elle est passée à 25 % depuis 1953 (GRUHN, 1953, BAKER). Cette augmentation est retrouvée par BODEY pour qui la fréquence des mycoses passe de 10 % en 1953 à 40 % en 1964.

LOURIA (1964) a mis en évidence, dans le sang des sujets normaux, âgés de 1 à 50 ans, une protéine sérique, thermostable dialysable, ayant un effet léthal sur Candida albicans.

90 % des sujets de moins d'un an, de plus de 50 ans et les malades atteints de leucémies, cirrhoses, insuffisance rénale grave, diabète, ne possèdent pas ce facteur fongicide.

6.1.6. Anurie par insuffisance rénale

La fréquence des surinfections microbiennes dans l'anurie est connue. UTZ a indiqué que ces complications microbiennes survenaient dans 80 à 85 % des cas.

RICHET (1959) fut l'un des premiers à décrire deux cas de septicémie à Candida chez des sujets ayant une insuffisance rénale avec anurie. Il s'agit en fait de manifestations iatrogènes dues à la pénétration du germe à l'occasion de l'une des nombreuses manipulations auxquelles ces malades sont soumis. cathéters intraveineux, cathéters pour hémodialyse péritonéale.

6.1.7. Les carences

Un certain degré de carence en vitamine B2 par suppression de l'enterosynthèse a été incriminé. Il s'en suivrait une diminution de la résistance des tissus qui se laisseraient alors plus facilement envahir par la levure sans qu'il soit possible de retenir une action directe inhibitrice de la vitamine B2 sur la croissance de Candida.

GRACIENSKY a prouvé que la mortalité de cobayes auquels on a inoculé des Candida est plus forte si l'animal est carencé en vitamines A et B et en protides.

Les septicémies à Candida surviennent couramment chez les sujets dénutris, cachectiques, alcooliques ou présentant une altération de l'état général. La carence protidique parait être un élément important. NUREAU et BARRIERE rapportent le cas d'une candidose généralisée, liée à un syndrôme carentiel post-gastroenterostomique et guérie par le rétablissement du transit digestif duodénal.

6.1.8. Facteurs médicamenteux

Toutes les statistiques concordent : c'est depuis l'avènement et l'extension des traitements par les antibiotiques, les corticoïdes, les cytostatiques et les hormones sexuelles que les candidoses sont devenues si fréquentes.

A - Les antibiotiques antibactériens

Les traitements antibiotiques prolongés ont une responsabilité maintenant bien connue, soulignée dès 1945 par CHAPTAL et RIOUX. Les septicémies à Candida font partie des rançons de l'antibiothérapie.

En effet, la plupart des manifestations pathologiques des candidoses ont considérablement augmenté dans leur fréquence et leur gravité depuis l'introduction des antibiotiques.

Les antibiotiques responsables sont ceux qui ont un large spectre d'action : auréomycine, terramycine, tifomycine et plus récemment Keflin Totapen, Gentaline mais surtout les associations de deux, trois ou à plus forte raison quatre antibiotiques.

Mode d'administration :

C'est surtout l'administration en perfusion continue qui se trouve impliquée en cas de septicémie à Candida.
La durée du traitement est diversement appréciée. Si les auteurs s'accordent pour constater qu'il y a peu d'accidents graves précoces, le maximum des septicémies surviendrait après deux et trois semaines de traitement pour VIC-DUPONT (1968) et WILLIAMS (1971), entre deux et dix semaines pour DROUHET.

Causes :

Les antibiotiques provoquent des perturbations de la flore microbienne du tractus digestif, perturbations qui amènent non seulement la substitution d'un type de bactéries à un autre, mais également l'apparition ou le développement d'une abondante flore levuriforme.

Cette prolifération se fait au profit de Candida albicans, hôte habituel et exclusif du tube digestif de l'homme sain, qui sera responsable de la plupart des manifestations pathogènes.

Le mécanisme d'action des antibiotiques fut et reste controversé. De nombreuses expériences de laboratoire ont été consacrées à ce sujet.

MOORE montra que l'auréomycine accélérait in vitro la multiplication des Candida.

Plus tard, GRACIANSKY, PAPPENFORT et LIPNIK reprenant ces expériences infirmèrent l'influence directe des antibiotiques sur le développement des levures. Trois mécanismes méritent à l'heure actuelle d'être pris en considération :

a - action stimulante sur les Candida
b - action défavorable sur les défenses de l'organisme hôte
c - sélection des levures dans le tube digestif.

a - Action stimulante des antibiotiques sur la croissance des Candida.

Les rares expériences montrant une action stimulante sur la croissance du Candida, ont fait l'objet, nous l'avons dit, de fortes critiques concernant l'impureté des antibiotiques expérimentés ou concernant les méthodes d'évaluation de la croissance.

Des expériences in vivo consistent à administrer par voie veineuse ou parentérale des doses massives de Candida. FOLEYET et WINTER constatent que l'effet stimulant de la Pénicilline augmente la mortalité des embryons de poulets inoculés par Candida albicans. SELIGMANN obtient 100 % de mortalité

chez les souris inoculées par voie péritonéale avec une dose léthale de 50 % et recevant des tétracyclines. Ces travaux ont été confirmés par d'autres auteurs, mais dans tous les cas, l'administration des antibiotiques par voie parentale était nécessaire. Les antibiotiques administrés per os sont susceptibles de permettre le développement d'infections digestives à Candida.

Une inoculation per os de Candida albicans ne permet pas de les retrouver de façon constante et appréciable dans la bouche et les selles mais après administration per os prolongée d'une cycline, l'absorption de Candida albicans produit une infestation des voies digestives supérieures, décelable par des prélèvements de bouche et d'oesophage et une infestation intestinale décelable par la présence de Candida albicans dans les selles. Des vérifications anatomopathologiques montrent la présence de levures et de filaments dans les papilles de la couche dermique malgré l'absence de lésions cliniques évidentes.

b - Action défavorable des antibiotiques sur les défenses de l'organisme hôte.

Cette action porte à deux niveaux :

- sur la production d'anticorps
- sur les capacités de phagocytose

Les preuves en sont expérimentales.

STEVENS a montré que la réponse des anticorps à l'antigène Candida (marqué par I^{131}) est supprimée d'une façon significative chez les lapins traités par les antibiotiques à dose thérapeutique.

Le Chloramphénicol aux concentrations qui suppriment la synthèse des protéines bactériennes (50 microg./ml) inhibe la synthèse des anticorps en culture de tissu.

Des travaux récents montrent le rôle dépressif des antibiotiques sur la phagocytose tant in vitro qu'in vivo, (DONOMAE et KAWAMORI, 1955 ; TAKAHASHI, KALANINA).

Cette régression n'est pas obtenue avec tous les antibiotiques. ABRAMS et BISHOP ont montré que la flore intestinale

normale augmente le pouvoir de mobilisation des leucocytes ; la suppression de la flore intestinale par les antibiotiques pourrait interférer avec la capacité qu'ont les leucocytes à détruire les germes envahisseurs.

c - Sélection des levures du tube digestif sous l'action des antibiotiques. Cette sélection est la conséquence de la suppression de la compétition entre bactéries et levures (MILLER). De toutes les levures susceptibles d'être rencontrées chez l'homme, Candida albicans est particulièrement sélectionné par la suppression de la flore bactérienne compétitive.

B - Les corticoïdes

Cliniquement, l'effet favorisant des corticostéroïdes sur l'apparition, l'aggravation ou l'augmentation d'incidence des candidoses est difficile à dégager. Il est délicat de dissocier la part des corticostéroïdes de celle des affections pour lesquelles ils ont été administrés, surtout lorsqu'il s'agit d'hémopathies malignes ou d'autres maladies primaires graves. Pour certains auteurs (BODEY, RIFKIND, 1967), cette part est nulle, pour d'autres, tels BAKER, GRUHN et SAMSON, SILVER (1963) la corticothérapie s'ajoute aux autres facteurs pathologiques ou iatrogènes pour favoriser la généralisation des candidoses.

a - Les données expérimentales

LOURIA et BROWN montrent que la mortalité des souris passe de 10 % à 20 % si l'on prépare les animaux, six jours avant une injection intra-veineuse de Candida, par l'administration quotidienne de 2 g. de cortisone par voie péritonéale.

La vérification trouve alors un coeur fortement infecté. Le rein de l'animal sous cortisone présente un envahissement du tissu interstitiel et des abcès plus nombreux.

b - Mécanisme d'action

Les corticoïdes ont une action dépressive sur les moyens de défense de l'organisme face aux agressions fongiques :

- par la diminution de la capacité de migration des leucocytes vers le foyer d'infection,

- par la baisse de la production d'anticorps et de macrophages,

- par l'inhibition des processus de phagocytose.

EPSTEIN en 1967 a remarqué la présence fréquente de levures à l'intérieur des polynucléaires d'animaux sous cortisone, ce qui contrarie l'activité biochimique indispensable à la phagocytose et à la destruction des germes. MERKOW et PHILIPS ont constaté, sous microscope électronique, une baisse d'activité des lysosomes dans la phagocytose.

C - Les immuno-suppresseurs

Les produits sont administrés chez les sujets atteints d'une affection néoplasique, lors des transplantations d'organes ou pour les aplasies médullaires.

Ils sont inducteurs de nombreuses complications fongiques. SWANSON et SCHWARTZ 1967, ont constaté que les immuno-suppresseurs modifient la réponse immunitaire. Il s'agit d'une diminution considérable des immunoglobulines et un retard ou une absence d'hypersensibilité retardée.

L'utilisation de ces produits va s'élargir dans l'avenir, les immuno-suppresseurs seront donc plus couramment impliqués dans les candidoses et leurs complications qu'ils ne le sont aujourd'hui. D'ores et déjà, on peut néanmoins rappeler que l'un des premiers "greffés du coeur" est mort de septicémie à Candida.

6.2. Les facteurs favorisant la PENETRATION des levures dans le sang

6.2.1. Effet local irritant des antibiotiques

Nombreux sont les auteurs qui attribuent l'effet stimulant des antibiotiques sur le développement de Candida et l'augmentation de la mortalité chez des animaux infectés par voie veineuse, à l'altération des tissus par ces antibiotiques.

C'est là une notion récente appelée "PERSORPTION".

Toute altération tissulaire locale responsable de micro-lésions de l'épithélium intestinal provoquées par l'antibiothérapie (ou les antimitotiques) augmente le passage mécanique de particules inertes.

Lorsqu'il s'agit de micro-organismes comme Candida albicans cela peut déterminer des localisations importantes dans la mesure où les conditions de terrain sont favorables (SEELIS). Les antibiotiques sont cliniquement plus ou moins irritants. La chlortétracycline est l'antibiotique que l'on utilise le plus souvent pour provoquer les candidoses expérimentales.

Ces altérations de la muqueuse intestinale seraient le fait d'une avitaminose B, elle-même liée à la suppression des bactéries sous l'effet du traitement antibiotique.

- Les antimitotiques

Utilisés dans les néoplasies des tissus lymphoïdes, sont également des facteurs iatrogènes.

Leur action consisterait en une altération des muqueuses digestives.

6.2.2. Cathéters intraveineux

- L'introduction directe de levures par voie exogène est connue depuis les premières observations de septicémies à Candida chez les héroïnomanes "main liners" c'est-à-dire s'injectant la drogue en intra-veineuse (WILKER, 1942).

- La fréquence des septicémies à Candida s'est encore accrue depuis que la pratique des cathétérismes est devenue courante, voire systématique.

a - Cette cathétérisation est utilisée selon trois modalités

- la technique la plus courante est le cathétérisme veineux pour perfusions d'antibiotiques, technique largement utilisée dans les services hospitaliers de réanimation.

- une technique plus récente consiste en l'administration d'une solution hypertonique d'acides aminés et de monosaccharides par cathétérisme direct dans le système nerveux central,

pour alimenter les sujets dont le tractus digestif n'est plus fonctionnel.

- Il faut enfin souligner les cathétérismes endocavitaires employés en cardiologie.

b - La pose d'un cathéter comporte toute une série de manoeuvres chirurgicales : (isolement et dénudation de la veine, ligature sur cathéter, irrigation de l'intima par le bout libre du cathéter) qui sont autant de facteurs favorisant les thromboses et l'infection par les levures présentes sur la peau.

La porte d'entrée des Candida est constituée par l'orifice du cathéter laissé longtemps en place, les germes se développent le long du cathéter. Ceci entraine fréquemment l'apparition de signes locaux, inflammatoires ou infectieux : lymphangites, suppurations de la plaie de dénudation avec levures, thromboses veineuses.

c - Le mécanisme physiopathologique est celui des septicémies thromboemboliques d'origine vasculaire étudiées par REILLY. Un caillot se forme sous l'effet de la lésion de l'endothélium par le cathéter. Il peut s'agir alors d'une périphlébite à levures responsable de l'ensemencement permanent, ou d'une obstruction du cathéter par un embol riche en Candida.

Le caillot est d'abord aseptique puis devient septique par pénétration du germe de dehors en dedans.

Un véritable foyer endoveineux est réalisé d'où essaiment les germes décelés par l'hémoculture.

d - Rôle du médicament perfusé

- Le support de cette perfusion : le soluté glucosé est lui-même un milieu d'entretien idéal pour la culture des levures.

- AUDEIRON et YARDLEY ont montré que le cathétérisme veineux pour alimentation parentérale est à l'origine de thrombose des veines sous-clavières, de la veine cave supérieure et de l'oreillette droite

- Quant aux antibiotiques, nous avons vu leur action favorisant la prolifération comme la pénétration des Candida.

e - Confirmation

Dans quelques cas, on a noté l'existence d'abcès sous-cutanés mycosiques survenant sur le trajet du cathéter, voire de véritables phlébites à Candida (CHAPTAL, JEAN et RIOUX) chez un enfant au niveau de la saphène externe.

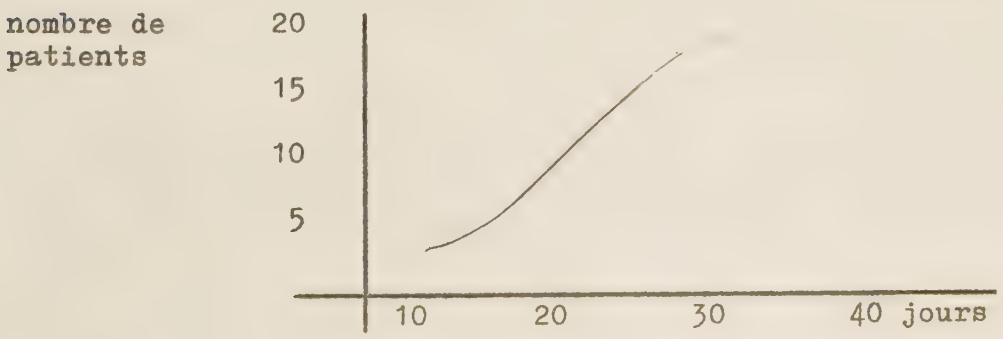
Souvent la culture du cathéter permet l'isolement et l'identification de Candida. Parfois même, on peut voir des filaments blanchâtres développés sur la totalité de sa portion endoveineuse.

Une preuve clinique déterminante est l'obtention de guérisons spontanées de septicémies à Candida par simple retrait du cathéter, en général accompagné de l'arrêt des antibiotiques. Ce retrait du cathéter suspect n'est pas suffisant mais reste nécessaire.

Si le caillot septique reste localisé au cathéter, le simple retrait de celui-ci assure la guérison, ce n'est qu'une levurémie transitoire. Mais si un bourgeon septique existe au niveau de l'endothélium lésé, le retrait est insuffisant et on risque la septicémie à Candida avec danger d'abcès métastatiques. Une thrombose septique étendue ou une greffe endocardiaque peuvent alors prendre le relais.

f - Délais

Entre la pose du cathéter et la première hémoculture positive, WILLIAM (1971) a constaté que 89 % des malades qui ont développé une septicémie à Candida étaient cathétérisés depuis plus de deux semaines.



g - L'origine du Candida est classiquement exogène

Il s'agit d'un germe saprophyte qui profite de l'effraction des téguments pour gagner le courant sanguin.

Il peut s'agir d'une levure présente sur la peau du malade, à l'état saprophyte comme Candida parakrusei et Candida tropicalis dont la fréquence est particulièrement grande.

Le materiel mis en oeuvre n'est pas à incriminer, que ce soit le materiel chirurgical utilisé pour la pose du cathéter lui-même.

De plus, la levure peut être apportée par le milieu et le personnel ainsi que nous l'avons dit en étudiant les réservoirs de germes.

6.2.3. La Chirurgie

a - chirurgie cardiaque

La chirurgie cardio-vasculaire a augmenté considérablement les risques d'introduction de Candida albicans dans la circulation et la greffe endocardique des levures comme des autres champignons opportunistes d'une manière générale. Interviennent surtout :

- l'utilisation croissante des prothèses valvulaires métalliques et plastiques,
- les homo et les hétéro-greffes valvulaires
- les cathéters d'exploration cardiaque
- les pacemakers
- la circulation extra-corporelle

Deux tiers des cas surviennent après les interventions à coeur ouvert et dans ce type d'intervention, le plus grand nombre de complications est consécutif à la pose de prothèses métalliques, aux hétéro homogreffes (MURRAY 1969) et à la pose de patches en téflon.

b - Chirurgie abdominale et thoracique

SWEENY (1960) a rapporté des cas de septicémies à Candida comme complications d'interventions abdominales et pulmonaires.

c - Transplantation d'organes

Des septicémies à Candida et des infections urinaires peuvent également compliquer les transplantations d'organes (BENNET et Coll. 1970).

Le premier cas français de greffe du foie a été victime d'une septicémie à Candida avec abcès hépatiques à Candida albicans (DROUHET et Coll.).

6.2.4. Les brûlures

Des cas de septicémies à Candida chez des brûlés ont été rapportés par DROUHET et NASH et Coll. (1971).

Il s'agissait de brûlures du deuxième degré. Différents mécanismes peuvent être évoqués : la pénétration du germe au travers des téguments lésés et l'ensemble des soins et traitement donnés à ce genre de malade dans les services de réanimation.

7. PATHOGENIE

7.1. Nous avons vu au chapitre précédent que l'apparition d'une septicémie à Candida nécessitait la conjonction de plusieurs facteurs.

D'une part de facteurs favorisant la prolifération des Candida, d'autre part, de circonstances mécaniques permettant la pénétration du germe dans le sang.

7.2. La pénétration de Candida dans le sang ne réalise qu'une Candidémie. Les éléments qui déterminent une septicémie à partir d'une candidémie sont :

7.2.1. Le terrain : les malades dont les défenses sont fortement altérées du fait de leur maladie ou à la suite de traitements.

7.2.2. Atteinte initiale.

a - existence d'une source particulièrement abondante de Candida
- Candidose cutanée
- Candidose digestive

b - ou formation de granulomes inflammatoires riches en éléments mycéliens dont les décharges régulières submergeront les défenses naturelles, permettant la transformation de la Candidémie en Septicémie.

8. ANATOMOPATHOLOGIE

La lésion anatomopathologique des candidoses généralisées est le granulome inflammatoire spécifique décrit par R. DEBRE. L'aspect histologique est le suivant :

- nécrose centrale, pauvre en éléments cellulaires mais riche en filaments mycéliens,
- couche moyenne contenant de nombreux éléments cellulaires inflammatoires mononucléés ou polynucléés.
- couche externe où l'on retrouve de nombreux globules rouges et des filaments mycéliens.

Des aspects moins typiques peuvent s'observer et le simple groupement de cellules inflammatoires autour d'un filament mycélien ou de quelques spores est très évocateur.

Le granulome peut siéger au voisinage des vaisseaux et les envahir. Il est alors source d'embolie mycosique.

9. CLINIQUE

9.1. Nous prendrons comme type de description, la septicémie à Candida de l'adulte.

9.2. Circonstances de survenue

Il s'agit souvent d'un malade hospitalisé dans un service de soins intensifs.

Ce malade peut être :

- polytraumatisé,
- poly-opéré ou opéré récent
- atteint d'une affection médicale gravissime

9.3. Symptômatologie

Tous les auteurs insistent sur la pauvreté de la symptômatologie et donc sur la difficulté du diagnostic.

9.3.1. La fièvre

C'est l'élément essentiel

- oscillations quotidiennes sur un fond fébrile permanent
- ou brusques ascensions à 39°, 40° de courte durée, se répétant une ou deux fois par 24 heures.

Cette fièvre est généralement rattachée à la maladie initiale ou à diverses complications infectieuses. Elle devient évocatrice d'une septicémie à Candida lorsque l'on assiste à l'apparition de grandes oscillations thermiques à la convalescence d'une infection bactérienne, jusqu'alors bien contrôlée par l'antibiothérapie.

9.3.2. Les frissons

Les clochers thermiques et les grands frissons qui les accompagnent correspondent à des décharges de levures dans la circulation.

Ces frissons sont suivis de sueurs.

9.3.3. L'état général

Le retentissement sur l'état général est très variable, tantôt l'altération est rapide et préoccupante allant jusqu'à une torpeur progressive de mauvais pronostic ; le malade prend le teint terreux d'un infecté. Tantôt au contraire, la fièvre parait bien supportée. LOURIA n'a constaté une altération de l'état général au début de la maladie, que chez 24 % de ses malades. D'autres signes peuvent s'observer d'une façon plus inconstante, leur signification diagnostique est grande pour certains d'entre eux.

9.3.4. Candidoses buccales

a - Muguet

L'existence d'un muguet est un élément très intéressant pour le diagnostic. Le muguet buccal ou digestif peut témoigner de l'origine endogène de la septicémie. Il s'agit d'un muguet sous-lingual, se généralisant à toute la cavité buccale (face interne des joues, voile du palais) et déterminant une stomatite mycosique. Il entraine une sensation de brûlure et une soif insoutenable.
Le muguet est contemporain ou précède de deux à trois jours la septicémie à Candida.

b - autres signes cutanés

- erruptions érythémateuses fugaces,
- pétéchies,
- perlèches à Candida associés ou non au muguet buccal.

9.3.5. Splénomégalie

Signe classique de septicémie, la splénomégalie est en fait rare dans les septicémies à Candida. Elle se retrouve essentiellement dans celles compliquant des affections du système réticulo-endothélial. Sa présence doit faire craindre une localisation endocarditique.

9.3.6. Les signes cardiovasculaires

Tachycardie, polypnée, chute tensionnelle s'observent fréquemment au début de la maladie.

Ces troubles peuvent conduire à un véritable collapsus.

9.4. Evolution

9.4.1. L'évolution peut être fatale

a - du fait de l'affection initiale : grands malades de réanimation, hémopathies.

b - du fait de la septicémie à Candida (formes aigues)
La mort survient :

- dans un tableau d'ictère grave,
- dans un tableau neurologique avec collapsus cardio-vasculaire
- par cachexie progressive.

c - par choc thérapeutique essentiellement avec l'Amphotéricine B.

9.4.2. La guérison peut survenir

- DEBRE, LELONG (1957) ont obtenu des guérisons après ablation du cathéter. Il s'agissait vraisemblablement d'une simple levurémie.

- La guérison sous antifongiques majeurs est généralement rapide et se juge sur :

- une baisse de la température aboutissant à l'apyréxie complète
- la négativité d'hémocultures répétées
- une baisse plus lente du séro-diagnostic.

Le nombre et l'importance des facteurs morbides qui interviennent dans le déclenchement, la clinique et l'évolution des septicémies à Candida rendent sans valeur les chiffres de guérison et de décès. Si la maladie primitive n'est pas fatale, un traitement scrupuleusement mené conduit généralement vers la guérison.

10. FORMES CLINIQUES

10.1. Formes subaigues

Leur évolution va s'étaler sur plusieurs mois, voire plusieurs années.

Il s'agit généralement de formes neurologiques et endocardiques. La longue durée de leur évolution est due aux progrès de la réanimation. Le diagnostic est généralement fait à l'autopsie qui révèle la présence de granulomes disséminés dans le nevraxe (MOIRIS) ou le coeur (GEIGER GAUSEWITZ).

10.2. Formes suraigues

L'un des cas publiés par NEZELOFF (1957) est très évocateur : un enfant de 22 mois présente brusquement une crise convulsive suivie d'un coma profond : l'évolution est rapidement fatale. On a la surprise à l'autopsie de constater que le cerveau, la moelle, le foie, le rein et les poumons présentent des lésions typiques de Candidose.

10.3. Septicémie à Candida du nourrisson.

Les signes propres à la Candidose sont difficiles à isoler.

10.3.1. Tous les types de fièvre peuvent s'observer.

10.3.2. Altération de la courbe pondérale.

Cette altération est très fréquente. Il est d'ailleurs difficile dans ces épisodes aigus de faire la part de la mycose et celle de la maladie primitive. La dénutrition est dans la plupart des cas à mettre sur le compte de la mycose comme l'ont prouvé d'une part les autopsies et d'autre part le fait qu'un garçon de douze ans a repris sept kilos pendant le traitement antifongique (cas rapporté par SATGE).

10.3.3. L'asthénie est très intense, confinant à la prostration. Cet état s'améliore avec la mise en oeuvre du traitement antifongique.

10.3.4. Les troubles digestifs.

La diarrhée se retrouve dans la moitié des cas, accompagnée d'anorexie et de vomissements. La mise en culture de selles permet la croissance de nombreuses colonies de Candida. Dans les rares cas où les coprocultures sont négatives pour les levures, l'autopsie retrouve de nombreuses ulcérations de l'intestin grêle et du colon, des microabcès, des ganglions mésentériques dans lesquels les Candida sont retrouvés en abondance. Les diarrhées ne cèdent qu'au traitement antifongique et lorsqu'il n'est pas mis en oeuvre, leur persistance aggrave considérablement l'état de ces petits malades qui peuvent alors présenter des hémorragies digestives.

10.3.5. Signes cutanéo-muqueux

Ils sont fréquents.

- purpura, pétéchies et ecchymoses en nombre variable dispersés sur le thorax, l'abdomen et les membres. On retrouve pourtant rarement une thrombopénie.

- Erythéme de type maculopapuleux durant deux à trois jours le plus souvent limité au thorax et à la racine des membres.

- les cas de stomatite par muguet buccal sont courants, allant jusqu'à la production d'ulcérations d'aspect pseudo-membraneux, parfois langue noire, villeuse, entrainant une gêne fonctionnelle.

10.3.6. Splénomégalie

Contrairement à l'adulte, le nourrisson présente presque toujours une splénomégalie.

11. COMPLICATIONS

Nous envisagerons au titre de complications, les associations possibles avec d'autres processus pathologiques et d'autre part, les localisations secondaires susceptibles d'être induites par la dissémination hématogène.

11.1. Associations

Certaines associations sont susceptibles d'aggraver encore le pronostic.

11.1.1. Association à une septicémie à d'autres germes.

Les mêmes facteurs favorisent les candidoses et d'autres processus infectieux microbiens ou fongiques. Aussi, il n'est pas rare d'isoler des hémocultures un autre germe en plus des Candida.

La gravité de cette association tient à la virulence du germe isolé, à la constance de son isolement, aux traitements prescrits. Les septicémies microbiennes étant plus fréquentes que les septicémies à Candida, le risque essentiel est que la découverte de la première affection retarde le diagnostic de candidose septicémique.

11.1.2. Association à une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD)

Beaucoup de coagulations intra-vasculaires disséminées ont été décrites ces dix dernières années. Les agents infectieux (bactéries, virus, rickettsies, champignons) sont parmi les causes les plus fréquentes des coagulations intra-vasculaires disséminées.

Des manifestations hémorragiques peuvent s'observer dans les septicémies à Candida, il convient de déterminer le rôle d'une coagulation intra-vasculaire disséminée dans la diathèse hémorragique par les examens sanguins.

Le mécanisme exact par lequel la septicémie à Candida provoque une CIVD n'est pas connu. Cependant, la présence de levures dans les thrombi suggère que cette coagulation est provoquée par des facteurs locaux au voisinage des levures dans la microcirculation, plutôt que par une activation généralisée du système de coagulation par un produit élaboré par les champignons.

L'héparinothérapie a été utilisée avec succès dans les CIVD pour arrêter le processus de coagulation, en prévenant des lésions tissulaires plus graves.

11.2. Disséminations

C'est la conséquence logique de la candidémie. La plus dangereuse de ces greffes est l'atteinte cardiaque. Les plus fréquentes sont les atteintes rénales et pulmonaires.

11.2.1. Dissémination cardiaque

Devant une septicémie à levures, il faut systématiquement rechercher une localisation cardiaque. Le risque de greffe endocarditique est considérable lorsque la candidémie survient chez un sujet atteint d'une cardiopathie valvulaire ou surtout chez un sujet porteur d'une prothèse valvulaire (Valve de Start en particulier).

L'atteinte porte sur les valves intra-aortiques, le myocarde peut être truffé de granulomes inflammatoires (LELONG 1953), par contre, l'atteinte du péricarde est exceptionnelle.

Cliniquement, les endocardites à Candida apparaissent environ 30 jours après une intervention de chirurgie cardiaque. C'est dire que ce délai d'apparition est nettement plus long qu'avec les endocardites microbiennes.

Le clinique des endocardites à Candida diffère nettement de celle des septicémies. En dehors de la fièvre, on note constamment une splénomégalie et des pétéchies dans 75 % des cas. Un souffle d'apparition récente est très suggestif. L'insuffisance cardiaque brutale donne souvent un aspect dramatique à la maladie qui a un pronostic très sombre.

11.2.2. L'atteinte rénale

L'élimination urinaire des levures est fréquente au cours des candidoses généralisées. Il peut s'agir d'une simple élimination par le rein ou au contraire, d'une pyurie à Candida avec leucocyturie considérable et atteinte rénale.

Biologiquement, il s'agit d'une pyurie avec candidurie, il y a couramment hématurie macro ou microscopique et une élévation de l'urée sanguine.

LOURIA a démontré que l'envahissement tubulaire, la diffusion dans le parenchyme rénal et la formation d'abcès sont la conséquence d'un retard à la mobilisation leucocytaire dans le rein et de la propension des Candida à former des filaments pseudo-mycéliens. Si le flux glomérulaire est normal, cet envahissement rénal est quasi systématique ainsi que l'ont montré LEHNER (1964) et LOURIA.

DROUHET a observé un cas de volumineux abcès rénal sans candidurie, mais c'est l'exception.

L'évolution est liée à la présence de ces abcès parenchymateux, corticaux, voire périnéphritiques, elle se fait vers la chronicité et l'hydronéphrose.

11.2.3. Dissémination pulmonaire

Il s'agit de bronchopneumonies très graves ou d'abcès pulmonaires. Selon MURLEX et PATH ces pneumopathies compliquent les septicémies à Candida une fois sur trois. Leur tableau clinique est celui d'une pneumopathie aigue fébrile. Mais la certitude diagnostique est difficile et en particulier la découverte de levures dans l'expectoration doit être sévèrement critiquée. Il peut en effet s'agir d'une souillure chez un sujet atteint de muguet buccal.

11.2.4. Dissémination digestive

Les manifestations digestives (stomatite, pharyngo-oesophagite, diarrhée profuse, sanglante, péritonite à Candida) sont plus souvent à l'origine des septicémies que leurs conséquences.

La dissémination sanguine des Candida est génératrice d'atteintes hépatiques, vésiculaires ou pancréatiques.

L'atteinte hépatique donne des tableaux de cholecystites aigues fébriles ou d'abcès hépatiques.

LOURIA a dénombré six atteintes hépatiques à l'autopsie de 22 septicémies à Candida qui furent fatales.

Ce même auteur a également trouvé des localisations pancréatiques chez 4 de ses 22 septicémies.

11.2.5. Abcès sous-cutanés et cutanés.

Les abcès sont généralement le point de départ de la septicopyohémie plutôt que des localisations secondaires.

Cependant, des auteurs (DEBRE, LELONG, CHAPTAL) considèrent que certains de ces abcès sont des localisations secondaires et des preuves indirectes de la septicémie en l'absence d'une hémoculture positive.

11.2.6. Les méningo-encéphalites

Ces localisations méningées sont rares malgré le neurotropisme de Candida tropicalis injectés par voie intraveineuse chez l'animal.

a - il peut s'agir de formes aigues simulant une méningite purulente. Le diagnostic est en général un diagnostic d'autopsie.

b - plus souvent, il s'agit d'un syndrôme méningé subaigu. Le liquide céphalo-rachidien est alors clair ou purulent. Il contient des lymphocytes et des polynucléaires. L'albumine est augmentée, le sucre et les chlorures sont abaissés et des levures décelées.

Leur abondance dans le liquide caphalo-rachidien est un facteur pronostique.

On assiste dans les formes subaigues à l'apparition de syndrômes neurologiques en relation avec les foyers anatomiques de suppuration. Au cours de cette dissémination nerveuse le Candida se développe en plein tissu nerveux. Le tableau est alors celui d'une méningo-encéphalite. Cette facilité qu'a le Candida d'envahir la substance grise assombrit le pronostic. KOZINE (1963) donne une mortalité de 50 % sur l'ensemble des cas publiés.

12. DIAGNOSTIC POSITIF

Nous évoquerons d'abord les éléments d'orientation puis les éléments de certitude diagnostique. Nous complèterons ce chapitre par les méthodes d'évaluation des antifongiques.

12.1. Eléments d'orientation

Il s'agit d'éléments épidémiologiques, cliniques et biologiques.

12.1.1. Eléments épidémiologiques

Il s'agit en règle de malades hospitalisés dans des services de soins intensifs.

Ces malades sont des polytraumatisés, des polyopérés ou des cancéreux qui sont soumis à d'importants traitements médicamenteux et à des manipulations médico-chirurgicales aggressives. Ainsi se trouvent réunis les facteurs favorisant la croissance du Candida et ceux qui permettent la pénétration du germe dans la circulation.

12.1.2. Eléments cliniques

Le tableau est dominé par une fièvre qui ne cède pas aux traitements antibiotiques antimicrobiens. L'existence d'un muguet buccal, d'une inflammation au niveau du point de pénétration du cathéter sont des éléments importants d'orientation.

12.1.3. Eléménts biologiques

Avant de recevoir les examens pouvant apporter par leur positivité une certitude de candidose (hémoculture, sérologie), le clinicien dispose souvent d'un hémogramme et d'urocultures.

a - l'hémogramme

La leucocytose est couramment supérieure à 20 000 voire 30 000 blancs, dont 60 à 85 % de polynucléaires neutrophiles.

Il est rare d'avoir des chiffres normaux.

Les chiffres ne reviennent à la normale qu'après mise en oeuvre du traitement antifongique.

Une anémie peut s'observer en début de maladie.

b - urocultures

Dans les services de soins et de surveillance intensifs, les malades subissent des cytobactériologies urinaires à titre systématique. Il est donc courant que le clinicien connaisse la présence de levures dans les urines bien avant de disposer d'hémocultures positives.

La plupart des auteurs estiment que la répétition d'urocultures positives constitue une forte présomption de septicémie, surtout si cela coïncide avec l'apparition de nouveaux symptômes mal expliqués par l'affection en cours ou avec une aggravation sans raison apparente.

Des auteurs comme BASTIN et SICARD (1968) estiment qu'une uroculture positive doit faire suspecter à priori une septicémie à Candida et donc qu'il faut envisager un traitement antifongique avant le résultat des hémocultures et même en l'absence d'hémocultures positives. Cette attitude était considérée comme hardie à l'époque où le traitement se limitait à l'Amphotéricine B mais est volontiers adoptée depuis l'avènement d'antifongiques plus maniables.

Mais d'autres auteurs dont HALLEY évoquent le saprophytisme des Candida sur la muqueuse vésicale et les risques de souillures au moment du prélèvement.

12.2. Eléments de certitude

Les deux éléments de certitude sont l'hémoculture et les techniques de sérologie.

12.2.1. L'hémoculture

C'est un des éléments fondamentaux du diagnostic.

On pratique des hémocultures devant un tableau septicémique, une reprise fébrile, une candidurie qui se confirme ou une infection au niveau du cathéter chez un malade prédisposé du fait du traitement qu'il reçoit, de sa maladie ou des conditions de réanimation.

Les services de soins intensifs disposent de flacons contenant le milieu de Sabouraud liquide pour hémocultures, dont la durée de conservation a été fixée à deux mois.

Ces ballons sont ensemencés de 5 à 10 cc de sang, dirigés directement vers le laboratoire de Parasitologie qui les place immédiatement à l'étuve à 37°

A - Isolement

Deux étapes sont alors entreprises : l'isolement puis l'identification.

Les hémocultures sont examinées quotidiennement.

Si au bout de 8 jours, la culture reste stérile, le laboratoire répond : Hémoculture négative

Si l'hémoculture est positive, il se produit un "trouble blanc" entre le 3e et le 6e jour (au delà, on soupçonne une souillure), on prélève à ce niveau et on examine entre lame et lamelle. S'il s'agit de levures, le laboratoire de Parasitologie indique au service du malade : présence de levures en cours d'identification.

B - Identification

Celle-ci se fait à partir de la souche initiale, par étude de la filamentation. Deux voies sont alors entreprises simultanément. Une voie courte utilisant le milieu au sérum et une voie longue sur milieu PCB.

(Cf tableau page suivante).

1° VOIE COURTE : Filamentation en sérum

sérum humain (séro-diagnostic négatif)
+ parcelle de colonies de levures

2 à 4 heures

au direct :

filamentation: Candida albicans

2° VOIE LONGUE : PCB (Pomme de terre, carotte, bile)

PCB +
parcelle de colonies de levures — 48 heures

- filaments porteurs de blastospores et chlamydospores = Candida albicans
- filaments porteurs de blastospores = genre Candida

simultanément

- Zymogramme fermentation des sucres
- \+
- Auxanogramme assimilation des sucres

identification d'espèce

- pas de filamentation — vérification — pas de filaments = levure n'appartenant pas au genre Candida

12.2.2. Méthode d'évaluation de l'activité des antibiotiques antifongiques.

La concentration minimale inhibitrice (CMI) est la plus faible concentration d'antifongique qui inhibe complètement la croissance de la culture étudiée. Sa détermination est la meilleure méthode pour apprécier *in vitro* l'action fongistatique. En matière de septicémie à *Candida*, deux produits méritent d'être ainsi testés : l'Amphotéricine B et la 5 Fluorocytosine.

La détermination de la CMI présente un triple intérêt : Elle permet :

- d'apprécier le degré de sensibilité de la souche de *Candida* à l'antibiotique,
- de comparer les concentrations minimales inhibitrices exigées pour détruire les *Candida* et les concentrations sanguines obtenues avec les doses thérapeutiques des différents antifongiques.
- de n'utiliser que des doses minima d'antifongiques ce qui est particulièrement intéressant avec l'Amphotéricine B.

12.2.3. Séro-diagnostic

La sérologie trouve une excellente utilisation dans le diagnostic des atteintes profondes.

Trois réactions immunologiques sont surtout utilisées :

- les réactions d'agglutination,
- l'immuno-électrophorèse
- et l'immuno-fluorescence (c'est cette dernière technique qui est utilisée pour le séro-diagnostic au laboratoire de Parasitologie de Grenoble).

A - Immuno-fluorescence améliorée par la contre-coloration au Bleu d'Evans (AMBROISE-THOMAS).

Il s'agit de la méthode d'immuno-fluorescence indirecte.

Le premier temps de la réaction consiste à mettre en contact l'antigène (suspension de levures cultivées au laboratoire) avec le sérum du malade.

Si le sérum du malade contient des anticorps anti-Candida il se forme un complexe qui sera révélé dans le deuxième temps de la réaction.

Par contact avec une antiglobuline humaine fluorescente, une fluorescence verte apparaitra à la lecture si la réaction est positive. La réaction est négative s'il n'y a pas de fluorescence.

En fait, l'auto-fluorescence intense de la plupart des champignons est susceptible de fausser la lecture des réactions négatives, il convient de masquer cette fluorescence spontanée par une contre-coloration au Bleu d'Evans au deuxième temps de la réaction.

Les intérêts de cette méthode sont les suivants :

- Rapidité de mise en oeuvre et de lecture ; l'immuno-fluorescence peut être réalisée en 3 heures et donc le diagnostic de septicémie à Candida peut se faire dans la journée alors que la pousse des hémocultures peut réclamer environ une semaine. Ce gain de temps permet un traitement plus précoce car les difficultés diagnostiques et les délais pour commencer le traitement ont une large part dans la haute mortalité des infections profondes à Candida.

- Spécificité : l'immuno-fluorescence est négative chez 84 % des sujets sains et chez 78 % de sujets diversement parasités ; soit une spécificité moyenne de 81 % qui est supérieure à celle des méthodes d'agglutination. Dans les cas de fausses réactions positives, les titres d'anticorps fluorescents sont toujours très faibles (1/20, 1/40). Il est possible qu'ils correspondent à des antécédents de candidoses cutanéo-muqueuses, au moins dans certains cas.

- Intérêt diagnostique. Dans les atteintes superficielles par le Candida, l'immuno-fluorescence donne des résultats négatifs ou inférieurs à 1/20, alors que les candidoses profondes donnent des titres élevés en anticorps fluorescents égaux ou supérieurs à 1/80. Couramment 1/160, 1/320, 1/640 voire même 1/1280.

L'immuno-fluorescence permet de distinguer la simple levurémie de la septicémie à Candida. Les levurémies sont sur ce plan assimilables aux candidoses superficielles : les titres d'anticorps décelés restent faibles.

- Evolution de la maladie. Outre un intérêt diagnostique, l'immuno-fluorescence permet de suivre l'évolution de la maladie, en particulier sous l'effet du traitement antifongique. On peut ainsi apprécier l'efficacité du traitement.

La négativation de l'immuno-fluorescence est rapide si le traitement est efficace, la négativation complète n'est pratiquement jamais obtenue.

- Les techniques par immuno-fluorescence ont permis de définir l'existence de deux groupes antigéniques distincts au sein de l'espèce Candida albicans : le séro-type A, proche de Candida tropicalis et le séro-type B, proche de Candida stellatoïdea.

Il ne semble pas exister de parallélisme bien net entre ces particularités antigéniques et le pouvoir pathogène des groupes A et B. Mais la haute spécificité de l'immuno-fluorescence oblige le laboratoire à tester le taux d'anticorps du malade face aux deux séro-types A et B.

B - La réaction d'immuno-électrophorèse

Les modalités techniques ont été décrites par BIGUET et Coll. Cette technique utilise des antigènes solubles extraits des Candida. C'est une méthode très précise mais dont la mise en oeuvre est longue, de l'ordre d'une dizaine de jours.

C - Les réactions d'agglutination de suspensions de levures sont de réalisation relativement simple mais elle sont peu utilisées à des fins diagnostiques.

13. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic différentiel de ces septicémies à Candida se pose avec :

- les cancers fébriles et la maladie de Hodgkin
- les suppurations profondes
- les autres septicémies

1° Les cancers fébriles et la maladie de Hodgkin

L'élévation thermique est généralement ancienne et peu sujette à des oscillations brutales comme dans les épisodes septicémiques.

2° Les suppurations profondes.

La notion d'une intervention chirurgicale récente, l'existence de signes de focalisation sont des éléments diagnostiques fondamentaux

3° Les autres septicémies

Trois sortes de germes sont à considérer :

- les streptocoques
- les staphylocoques
- les bacilles gram négatifs

Les septicémies à streptocoques sont devenues rares grâce aux progrès de l'hygiène, de l'aseptie et à la vulgarisation des antibiotiques.

Par contre, les septicémies à staphylocoques et à bacilles gram négatifs s'observent avec une fréquence croissante.

Cependant, quelques détails peuvent orienter le diagnostic.

- l'existence de furoncles, d'orgelets évoqueront une staphylococcémie
- la notion d'antécédents vésiculaires ou urinaires peut être en faveur d'une septicémie à colibacilles.

Mais le tableau infectieux de ces septicémies n'est pas toujours aussi brutal et fébrile. C'est alors que la découverte d'un état de choc infectieux doit amener à la pratique systématique d'hémocultures qui affirmeront le diagnostic étiologique.

14. THERAPEUTIQUE

Nous évoquerons d'abord les moyens thérapeutiques puis leurs indications.

14.1. Les moyens thérapeutiques

Les moyens thérapeutiques comportent des mesures générales et le recours à des médications antifongiques.

14.1.1. Mesures générales

a - le retrait du cathéter

Ce retrait est quelquefois suffisant lorsque le cathéter - porte d'entrée du Candida - est à l'origine de la candidémie. Le seul retrait assure alors le diagnostic et la guérison. Très souvent hémocultures et cultures du cathéter reviennent positives alors que tout est rentré dans l'ordre. Par contre, la seule ablation du cathéter ne suffit pas lorsque pour une cause exogène ou endogène s'est constitué un foyer septique étendu générateur de décharges candidosiques.

b - l'arrêt des médications favorisant la Candidose

Si l'arrêt des antibiotiques est facile et ne pose de problème qu'en cas d'association à une septicémie microbienne, l'arrêt des corticoïdes et des antimitotiques est plus difficile à concevoir dans certaines affections.

En cas d'association à une autre septicémie, plus que jamais le diagnostic devra être affirmé. Il conviendra de bien déterminer l'origine endogène ou exogène de la septicémie à Candida. pour pouvoir choisir le mode d'administration des thérapeutiques le plus apte à atteindre les sources de la septicémie.

c - le traitement éventuel d'une affection favorisante

Par exemple la rééquilibration d'un diabète.

d - Suppression des facteurs locaux favorisants

Soins locaux pour supprimer la macération, l'humidité, l'acidité des téguments.

14.1.2. Médications antifongiques

L'évaluation clinique de la valeur d'un antifongique est difficile car l'évolution spontanée des septicémies à Candida est variable, dépendant en particulier des facteurs favorisants tels que nous les avons vus au chapitre correspondant. Le nombre des malades est réduit, ce qui rend difficile l'analyse statistique des résultats.

Trois produits constituent l'arsenal thérapeutique disponible. Deux polyenes : la Nystatine et l'Amphotéricine B et un antimétabolique : la 5 Fluorocytosine.

WARKSMAN a classé les antibiotiques en 3 groupes :

- ceux qui sont actifs uniquement sur les bactéries et les actinomycètes,

- ceux qui sont actifs sur les bactéries et les champignons mais sont trop toxiques.

- ceux qui ne sont actifs que sur les champignons. Il en est deux catégories, ceux qui sont produits par les champignons, ceux qui sont produits par les actinomycètes (c'est le cas de la Nystatine et de l'Amphotéricine B).

Ces polyènes sont à la fois fongistatiques et fongicides. Leur mode d'action encore peu connu semble relever de deux mécanismes :

- la stimulation de la consommation d'oxygène par les levures soumises à leur action, puis l'inhibition de la respiration cellulaire (DROUHET 1960).

- la fixation de l'antibiotique sur la membrane de la levure altérant ainsi la perméabilité cellulaire (LAMPEN 1963).

La combinaison du polyène se fait spécifiquement avec les stérols de la membrane, leur présence étant la caractéristique des organismes sensibles (KINSKY 1962).

A - La Nystatine

Isolée en 1950 d'un actinomycetes, Streptomyces noursei. Sur le plan physicochimique, c'est une poudre qui est altérée par les acides, la lumière, la chaleur ou les suspensions aqueuses.

a - spectre action in vitro

Elle est active sur un grand nombre de champignons saprophytes ou pathogènes mais absolument pas sur les bactéries.

b - Résistance à la Nystatine

Il n'existe aucune resistance même quand le traitement est prolongé pendant de longues périodes ou en cas de récidives. La résistance in vitro, difficile à obtenir, est croisée avec les autres polyènes antifongiques et n'est pas définitive.

c - Toxicité

Sa toxicité aigue et chronique est à peu près nulle par voie orale, même à des doses considérables. On ne note aucun effet secondaire gênant, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant.

Mais sa toxicité par voie parentale contrindique cette voie d'administration.

d - Diffusion

Administrée par voie orale, la Nystatine reste dans le tube digestif. On ne la décele pas dans le sérum ou seulement à des concentrations infimes.

Il n'existe donc aucune diffusion dans l'organisme. En fait, la Nystatine peut se justifier en association aux antibiotiques à diffusion sanguine pour stériliser le tractus digestif. Point de départ d'une possible dissémination des levures. En aucun cas elle ne constitue le traitement d'une candidose généralisée.

B - L'Amphotéricine B (Fungizone)

Son isolement a été réalisé par GOLD et Coll. et VANDEPUTTE et Coll. en 1955 à partir d'un actinomycète vénézuelien : Streptomyces nodosus

a - Spectre d'action in vitro

L'Amphotéricine B a un large spectre d'action in vitro sur les champignons saprophytes et pathogènes mais son activité est surtout marquée sur les agents des mycoses profondes tout particulièrement sur les Candida.

b - Resistance

La résistance in vitro des Candida à l'Amphotéricine B est difficile à obtenir et l'on n'obtient jamais que des souches moins sensibles.

In vivo, il est exceptionnel d'isoler des souches partiellement résistantes et en règle quasi-absolue, les souches gardent une sensibilité inchangée même après plusieurs mois de traitement.

c - Présentation

- administrée par voie orale, son absorption par le tractus digestif est faible. Cette voie s'adresse donc aux seules mycoses digestives. Comme la Nystatine, l'Amphotéricine B supprime rapidement la flore levuriforme digestive (BODEY). L'Amphotéricine B administrée per os n'est pas toxique, la tolérance biologique (hématologique, hépatique, rénale) à toujours été excellente.

- La voie intra-veineuse est donc le moyen d'administration le plus sûr pour agir vite et de façon efficace dans de nombreuses mycoses profondes et en particulier dans les septicémies à Candida.

Cette voie ne doit être utilisée qu'en milieu hospitalier car elle est susceptible de provoquer des réactions secondaires et des complications rendant sa prescription délicate.

d - Réactions et complications

- les réactions secondaires immédiates

Après 1 à 2 heures de perfusion, on observe pratiquement toujours (96 % pour MARTIN) un choc thermique avec frissons, malaise général, céphalées, nausées, voire vomissements et douleurs abdominales. Ces incidents, généralement mineurs, semblent diminuer d'intensité avec le nombre des perfusions. Dans certains cas, ils peuvent prendre une allure dramatique : meloena, hyperthermie extrême, collapsus, arrêt cardiaque. L'origine de cette fièvre est diversement interprétée : l'augmentation des oxydations cellulaires sous l'effet de l'Amphotéricine est analogue à celle du Dinitrophenol et à l'élévation thermique qui s'ensuit (DROUHET 1960). L'effet lytique de l'Amphotéricine B sur les lysosomes libèrerait des substances pyrogènes se rapprochant ainsi de la fièvre due à l'étiocholanolone (WEISSMANN, 1966). Ces troubles sont moins graves chez l'enfant. C'est pour diminuer l'intensité de ces réactions que l'on utilise différents médicaments (Aspirine, Phénergan, Largactil, Corticoïdes) qui sont prescrits en même temps que l'Amphotéricine.

- les complications

Elles sont fréquentes lorsque le traitement par l'Amphotéricine B est poursuivi pendant de longs mois, ce qui n'est pas le cas dans les septicémies à Candida.

- petites anémies facilement corrigées par des transfusions

- des poussées d'azotémie sont de règle lorsque les doses d'Amphotéricine B atteignent 1 mg/Kg de poids. Elles sont dues à la néphrotoxicité de ce medicament qui par ailleurs favorise l'élimination du potassium au niveau des reins. Une hypokaliémie en résulte avec tous les désordres qu'entraine ce déficit. D'autre part, on peut constater une baisse de la réserve alcaline. Cette tendance à l'acidose est vraisemblablement due au pH assez bas de l'Amphotéricine B mais est facilement corrigée par quelques perfusions de sérum bicarbonaté.

Les réactions secondaires et les complications sont si redoutables que bon nombre de cliniciens craignent d'utiliser les perfusions d'Amphotéricine B. C'est dire que le mode d'administration doit être parfaitement respecté, certaines précautions doivent être prises, pour minimiser les risques.

e - Mode d'administration

Le produit doit être conservé à l'abri de la lumière et au réfrigérateur. La solution concentrée à 5 mg/ml de sérum glucosé à 5 % peut être conservée pendant une semaine au réfrigérateur et à l'obscurité. Le pH du soluté glucosé utilisé doit toujours être supérieur à 4,2. La solution finale de Fungizone doit être jaune clair et limpide, à la moindre trace de précipitation on doit rejeter la solution, qui pendant la perfusion, sera protégée de la lumière et agitée de temps en temps.

f - Posologie

Les cliniciens sont unanimes sur une posologie initiale faible suivie d'une ascension progressive mais l'accord n'est pas fait sur les doses elles-mêmes.

- doses du premier jour :

Il y a deux tendances :

Ceux qui comme DROUHET prescrivent 0,1 mg/Kg
et ceux qui comme VIC DUPONT et les américains conseillent volontiers des doses plus faibles (5 mg le 1er jour pour l'adulte, 1 mg chez l'enfant).
Les premières perfusions devront durer 10 heures, les suivantes 8 heures.

- doses suivantes :

Trois tendances :

* passer de 0,1 mg/Kg à 0,2 mg/Kg etc... jusqu'à la dose optimale de 1 mg/Kg sans dépasser 50 mg/j. (UTZ)
* ascension plus rapide pour obtenir en 4 perfusions la dose thérapeutique de 1 mg/Kg

En cas d'intolérance, marquer un palier en répétant la dose précédente avant de continuer la progression.

* VIC DUPONT et les Américains passent de 5 mg/j. à 10 mg etc... et ne jugent pas utile de dépasser 25 mg/j.
Les premières perfusions seront pratiquées à 24 heures d'intervalle mais à partir de 0,5 mg/Kg, il est recommandé de ne pratiquer les perfusions que toutes les 48 heures.

g - Durée du traitement

L'effet thérapeutique se manifeste généralement très rapidement en l'absence de foyers métastatiques. Dans ces cas, DROUHET estime que la guérison peut demander 4 à 8 semaines et jusqu'à 60 à 80 perfusions. La guérison est jugée sur les hémocultures négatives et la baisse de la sérologie.

h - Surveillance médicale

Surveillance régulière et pluriquotidienne de la tension arterielle du pouls et de la diurèse.

Surveillance hebdomadaire de l'urée sanguine, créatinémie, du culot urinaire, de la numération formule sanguine, tests hépatiques, ionogrammes sanguins.

On ajustera le traitement au taux d'urée sanguine.

L'Amphotéricine B ayant une toxicité rénale, mais aussi hématologique et hépatique, les hémocultures seront biquotidiennes ou au moins quotidiennes.

C - La 5 Fluorocytosine

La 5 Fluorocytosine est un antimétabolique de la série des pyrimidines fluorées synthétisées par GRUMBERG en 1963. C'est la première substance découverte depuis environ 15 ans ayant une activité dans les septicémies à Candida (UTZ).

a - spectre d'action

La 5 Fluorocytosine a une activité in vitro et in vivo contre toutes les espèces de Candida et spécialement Candida albicans, sur Cryptococcus neoformans et Torulopsis glabrata mais pas d'action sur Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis et Coccidicides immitis, contrairement à l'Amphotéricine B.

b - Diffusion

La 5 Fluorocytosine est absorbée par voie orale. Elle diffuse rapidement dans les tissus, ce qui explique les résultats remarquables obtenus dans les septicémies à Candida. Les concentrations dans les tissus comme le foie, les reins, la rate, le coeur et les poumons sont égales ou supérieures à celles trouvées dans le sérum.

c - Résistance

- Selon UTZ (1972) 40 à 50 % des souches de Candida sont d'emblée résistantes à ce produit.

- De plus, c'est le premier antifongique qui donne des mutants résistants. L'existence de telles résistances de novo et la possibilité d'une résistance acquise imposent de réserver la 5 Fluorocytosine aux mycoses profondes à l'exclusion des mycoses superficielles ou digestives sur lesquelles la Nystatine et l'Amphotéricine B sont généralement efficaces et d'autre part imposent la pratique systématique d'antibiogrammes pour tester la sensibilité de la souche isolée à la 5 Fluorocytosine.

d - Posologie

UTZ conseille d'utiliser d'emblée la dose de 150 mg/Kg/j. et non des doses correspondant à 50 à 100 mg/Kg/j. Ceci à cause de la possibilité de résistants. Cette dose globale est à prendre en 4 prises espacées de 6 heures.

e - surveillance

* en cas d'affection rénale

La 5 Fluorocytosine ne présente aucune néphrotoxicité. Mais en cas d'insuffisance rénale, le produit est susceptible de s'accumuler dans le plasma.

Il convient donc d'adopter les posologies au degré d'insuffisance rénale jugée par la clearance créatinine :

- clearance créatinine $\geq$ 40 ml/mn (c'est-à-dire fonction rénale normale) : 150 mg/Kg/j.

- 20 ml/mn < clearance créatinine < 40 ml/mn
dose : 25 à 50 mg/Kg chaque 12 heures

- 12 ml/mn < clearance créatinine < 20 ml/mn
dose : 25 à 50 mg/Kg chaque 24 heures

- clearance < 12 ml/mn
dose unique de 25 à 50 mg/Kg puis contrôle régulier de la concentration plasmatique avant de renouveler la dose.
Chez les malades dialysés, la dose doit être renouvelée après chaque dialyse ou épuration.

* surveillance hématologique

Il est conseillé de pratiquer un hémogramme deux fois par semaine. Cette surveillance de la numération formule sanguine et de l'hématocrite est obligatoire chez les hémopathes et chez les malades qui ont subi une irradiation ou ont reçu des médications aplasiantes. Ces malades sont particulièrement exposés à une aplasie médullaire.

* la surveillance des fonctions hépatiques (phosphatases alcalines). Une modification des fonctions s'observe dans 10 % des cas.

14.2. Indications

Certaines indications seront systématiques :

- Ainsi lorsque l'on soupçonne une porte d'entrée digestive, on doit ajouter de la Nystatine per os à l'Amphotéricine. Ce n'est pas utile avec la 5 Fluorocytosine.

- Dans les autres cas, l'ablation du cathéter doit être le premier geste thérapeutique.

Jusqu'à ces dernières années, l'Amphotéricine était le seul produit efficace et donc la seule indication possible en dehors de l'abstention thérapeutique. Mais, depuis l'apparition récente de la 5 Fluorocytosine, un choix est possible. Nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'article donnant les éléments d'un choix. En effet, les articles anciens évoquent le difficile maniement mais l'efficacité de l'Amphotéricine tandis que les articles récents soulignent le maniement facile de la 5 Fluorocytosine mais l'inconstance de son efficacité. Aucun article n'indique ce qu'il convient de faire lorsque l'on a le choix, ce qui est désormais le cas.

Nous exposerons dans la 3ème partie de notre Thèse, les conceptions des cliniciens grnoblois et les perspectives thérapeutiques en fonction des diverses circonstances cliniques ou biologiques.

14.3. Résultats

L'évaluation clinique de l'efficacité des antifongiques est particulièrement difficile car ces septicémies ont des évolutions spontanées très variables, de plus, beaucoup de malades ont par ailleurs de graves affections dont l'évolution propre est souvent sombre.

Que ce soit avec l'Amphotéricine B ou la 5 Fluorocytosine, l'action est rapide.

Pour l'Amphotéricine B, il suffit souvent de quelques jours de traitement.

Pour la 5 Fluorocytosine, l'effet est plus lent mais si la souche est sensible le résultat doit être obtenu en moins de deux semaines. Quant aux résultats de guérison ou d'échec, il est classique de dire que le malade atteint de septicémie à Candida peut mourir :

- de la septicémie elle-même
- du traitement
- de sa maladie primaire

Les risques thérapeutiques sont faibles avec la 5 Fluorocytosine si l'on surveille les fonctions rénales, hépatiques et hématologiques pour adapter éventuellement la thérapeutique.
Une manipulation prudente de l'Amphotéricine B avec en particulier une posologie initiale plus faible doit permettre d'éviter les risques de choc tant redoutés.

15. PROPHYLAXIE

Eviter les facteurs favorisants

- par une aseptie rigoureuse
- en adjoignant de la Nystatine aux traitements par antibiotiques.

L'extrême gravité des septicémies à Candida impose des mesures prophylactiques énergiques.

Les mesures visent à éliminer ou du moins minimiser l'importance de certains facteurs favorisants.

15.1. En milieu chirurgical

Nécessité impérative du respect absolu des règles d'aseptie cutanée, cela plus encore lors de la chirurgie cardiaque, durant l'intervention comme au cours des différents gestes de la réanimation. Les appareillages coeur-poumon (SICARD, 1968), les prothèses métalliques (MARTIN, 1968 ; ENGELMAN, 1971), les cathéters (LOURIA, 1965), les homo ou hétérogreffes (MURRAY, 1966), ont été trouvés dans certains cas comme source d'infection fongique.

15.2. En milieu médical : deux points méritent l'attention.

15.2.1. Les cathéters à demeure, porte d'entrée des Candida. La pose doit être faite en suivant les règles les plus draconiennes de l'aseptie chirurgicale. Le site de perfusion doit être soigneusement préparé et doit recevoir quotidiennement un badigeonnage à la teinture d'iode fraiche. Des auteurs conseillent même de traiter systématiquement le point de perfusion par des antifongiques lorsqu'il s'agit de sujets ayant besoin d'une cathétérisation prolongée et d'antibiotiques à larges spectres (MORAN - COLLINS). VIC DUPONT fait remarquer qu'il n'a jamais été trouvé de septicémie à Candida chez des malades perfusés à l'aiguille.

15.2.2. Les traitements antibiotiques et immunosuppresseurs qui sont parmi les facteurs favorisants fréquemment impliqués doivent donner lieu à une surveillance stricte.

On a pu proposer l'association systématique de Nystatine aux traitements antibiotiques. En pratique, cette mesure est difficilement applicable car les malades déjà exposés sont nombreux et bénéficient de lourdes thérapeutiques médicamenteuses.

DEUXIEME PARTIE

LES OBSERVATIONS GRENOBLOISES

Lorsque ce sujet de thèse nous fut confié, nous pensions avoir à exposer un certain nombre de cas bien précis, à la clinique évocatrice et confirmée par les examens de laboratoire.

En fait, le délicat traitement des septicémies à Candida n'a d'égal que les difficultés du diagnostic.

Nous pensons donc qu'il peut être intéressant d'exposer tous les cas qui furent à un moment ou à un autre considérés comme des septicémies à Candida. Un tel diagnostic ne fut jamais posé à la légère.

Aujourd'hui encore, les dossiers en mains, les résultats des diverses explorations biologiques en notre possession, il nous parait impossible de trancher certains cas.

Nous aurons en principe un fil conducteur : l'hémoculture positive. Une hémoculture positive peut être le fait d'une simple souillure, nous ne retiendrons pas ces cas, mais nous exposerons tous ceux où fut évoqué le diagnostic de septicémie à Candida même si à posteriori ce n'étaient que de simples levurémies.

Notre source fut la consultation systématique des registres de Mycologie du Laboratoire de Parasitologie du Centre Hospitalier de Grenoble (Pr AMBROISE-THOMAS). Nous sommes ainsi remontés jusqu'aux malades dont nous avons pu ensuite consulter les dossiers. Qu'il nous soit permis à cette occasion de remercier les chefs de service qui nous ont offert toute facilité pour cette consultation et qui nous ont fait l'honneur de s'intéresser à notre sujet de thèse. En nous exposant leurs conceptions et en évoquant leurs difficultés et leurs incertitudes, ils nous ont apporté une grande aide technique, une admirable démonstration de leurs qualités humaines et médicales.

Nous exposerons donc 16 cas considérés, à l'époque où ils se présentèrent comme des septicémies à Candida.

Nous utiliserons l'ordre chronologique, ce qui, en dehors d'une certaine logique, permet de suivre l'évolution des techniques de diagnostic et des thérapeutiques.

Observatior n° 1

GRIN... Raymond, 57 ans (Service de Réanimation Pr MULLER)

C'est la seule observation de suspicion de septicémie à Candida dont nous puissions faire état avant la création du laboratoire de Parasitologie en 1970.

Il s'agit d'un sujet aux antécédents de névralgies cervico-brachiales en 1966, qui présente au cours d'une bronchite une paralysie brutale, d'emblée maxima, frappant électivement le deltoïde, avec baisse de la force des abdominaux et des adducteurs, sans troubles sensitifs. Le malade présente une respiration superficielle et un encombrement. Il est initialement hospitalisé au pavillon de Pathologie Infectieuse (Pr MAZARE), puis, le 25 octobre 1967, est transféré en Réanimation.

L'aggravation de son état respiratoire le fait rapidement intuber, placer sous appareil d'Engström, trachéotomiser et cathétériser pour traitement antibiotique et corticoïdes.

Le problème respiratoire s'amende progressivement tandis que le tableau neurologique se confirme. Les neurologues décrivent une quadriplégie flasque, pure de tout trouble sensitif objectif et subjectif avec abolition des reflexes ostéo-tendineux. Pas de signe de Babinsky, persistance des réflexes crémastériens, abolition des réflexes cutanés abdominaux, dissociation albumino-cytologique à la ponction lombaire sans blocaque liquidien. Le diagnostic qui apparait le plus probable est celui d'un syndrôme de GUILLAIN BARRE.

Fin novembre 1967, la sérologie de rickettsies revient plusieurs fois positive, on envisage alors une rickettsiose à Rickettsia burnetti à forme neurologique.

Dès la mi-novembre, le malade présente des poussées fébriles qui répondent inconstamment au traitement antibiotique. Début janvier 1968, le malade fait une phlébite mise sur le compte d'un cathéter fémoral ; ce cathéter est enlevé et remplacé.

Le 7 janvier 1968, forte reprise thermique supérieure à 40°, les hémocultures sont négatives mais les urocultures montrent la présence de Candida albicans. Ce germe est retrouvé dans la trachée, la bouche, aux plis de l'aine, à l'anus. Un traitement antifongique est alors mis en oeuvre le 17 janvier (Amphotéricine).

Après une brève période d'apyrexie, la température va remonter, 37°, 38°, 39° jusqu'à la mort le 1er février, dans les suites d'une double intervention qui a montré l'existence d'une fistule trachéo-oesophagienne.

Il s'agit donc d'un malade présentant un tableau infectieux prolongé à traduction neurologique. La survie de ce malade a nécessité le recours à des traitements antibiotiques et corticoïdes majeurs, à des cathétérisations, à une intubation puis à une trachéotomie. La mort semble due à une faillite d'un organisme malade et surmené par une lourde réanimation. Une septicémie à Candida est venue aggraver ce tableau, elle a été évoquée sur la répétition d'urocultures positives à Candida albicans accompagnant un tableau septicémique. Le traitement antifongique n'a pas permis d'éviter l'évolution fatale. La candidose profonde s'est vue confirmée par l'anatomopathologie qui retrouve la dissémination au niveau du foie, des poumons et du rein.

Observation n° 2

BE... Yamina, 21 ans (Pavillon Canel A
Pr BARRIE)

Jeune Algérienne présentant une volumineuse tumeur cardiaque. Tumeur déjà connue et explorée au Maroc. La biologie élimine un kyste hydatique, la durée de l'évolution, celle d'un processus malin.

L'intervention, le 28 janvier 1971, montre une énorme tumeur enveloppant tout le myocarde et impossible à disséquer. Cette intervention a donné lieu à un certain nombre de manoeuvres : à une intubation, à la pose d'une sonde gastrique, à la dénudation de l'artère radiale droite, de la crosse de la saphène et de l'artère fémorale ainsi qu'à la canulation de cette dernière enfin à la pose de drains thoraciques médiastinals et de Redon.

Dans les suites opératoires, s'installe un tableau septicémique avec fièvre à 39°-40°, accompagnée de tachycardie, de sueurs, de sensation d'oppression, de frissons, de céphalées de palpitations et d'extrasystoles, de douleurs thoraciques et de baisse de tension artérielle.

Le soir du 31 janvier 1971, l'arrêt des perfusions est décidé. Les thérapeutiques seront désormais administrées par voie intramusculaire. Le cathéter fémoral enlevé est mis en culture sur milieu de Sabouraud.

Les hémocultures (2 le 30 janvier, 1 le 1er février et 1 le 2 février) montrent la présence de levures du genre Candida dont l'identification précise l'espèce : Candida albicans.

On observe une polynucléose à 13 000, des urocultures positives à Candida albicans et un séro-diagnostic positif au 1/80. Cette confirmation biologique de septicémie à Candida fait entreprendre un traitement par l'Amphotéricine B. Le traitement est commencé le soir du 1er février selon les modalités précisées par le laboratoire de Parasitologie,

alors que la malade présente toujours les mêmes symptômes.

24 heures plus tard, la température est de 38°2, le pouls est en rapport. La malade est très pâle, présente des frissons, des palpitations, des tremblements. Ces signes diminuent rapidement.

En 72 heures, l'Amphotéricine B a amené la guérison de cette septicémie à Candida.

Un an plus tard, la malade en parfaite santé était revue pour grossesse.

La clinique évocatrice de septicémie s'est trouvée confirmée par les examens biologiques en particulier les hémocultures. Le traitement par l'Amphotéricine a amené une rapide guérison de l'état septicémique.

Observation n° 3

MU... Suzanne, 26 ans (Pavillon de Réanimation Pr MULLER)

Malade hospitalisée d'urgence à la Maternité le 1er février 1971 pour fausse couche au 4ème mois d'une grossesse difficile.

La malade présente d'intenses frissons, un point de côté thoracique gauche et des sueurs. Après une révision utérine, elle est admise dans le service de Réanimation pour hypotension.

Le 2 février, la malade est dyspnéique, cyanosée, hypotendue à 6 avec un pouls à 120. Elle souffre de céphalées et présente une éruption vésiculeuse mais pas de grosse rate, pas de subictère et une température normale. Le choc septicémique est évoqué. Les arguments en sa faveur sont l'hypotension artérielle insensible au traitement (perfusion, corticoïdes), l'hyper-leucocytose à 34 000, les plaquettes à 70 000, les frissons, le rash cutané, la dyspnée. Mais la température à 38° et la conservation de l'état général réfutent ce grave diagnostic.

Le 17 février, une levure est enfin isolée d'une hémoculture : Candida albicans. Aucun autre germe ne sera isolé et Candida albicans ne le sera qu'une fois.

En attendant une confirmation sérologique, la malade est mise à l'Amphotéricine B.

La température se normalise tandis que la tension artérielle va légèrement augmenter.

Cette seule hémoculture positive ne traduisait vraisemblablement qu'une simple levurémie sans lendemain. En effet, le séro-diagnostic était seulement positif à 1/40 (face à la seule souche A il est vrai).

Observation n° 4

MAR... Antonia, 45 ans (Service de Neurochirurgie
Pr DE ROUGEMONT puis
Service de Réanimation
Pr MULLER)

Accident de la circulation le 20 juin 1971 affectant une femme de 45 ans sans antécédents pathologiques notables.

La malade est initialement dirigée sur l'Hôpital de Voiron où elle arrive en état de choc intense. C'est une grande polytraumatisée : fracture ouverte de l'extrémité supérieure de la jambe droite avec hémorragie importante, fracture du bassin avec hématurie, nombreuses contusions.

Une intense réanimation est mise en oeuvre. Une laparotomie sus et sous ombilicale est réalisée le 1er juillet 1971 découvrant un très gros hématome rétropéritonéal englobant tout le bassin.

Un mois après l'accident, la malade est transférée à Grenoble dans un état de coma profond, affectée de gros troubles hydroélectriques et dans un tableau infectieux gravissime évoquant une septicémie.

L'ouverture du plâtre permet de constater l'existence de fistules infectées.

Des hémocultures sur Sabouraud permettent la croissance de nombreuses colonies de levures qui seront identifiées comme des Candida albicans. Le séro-diagnostic par immuno-fluorescence face à Candida albicans est très positif à 1/640 et les urocultures positives feront porter le diagnostic de septicémie à Candida.

Le traitement par la 5 Fluorocytosine débute le 27 juillet à la dose de 10 comprimés à 500 mg par jour en 5 prises.

L'effet du traitement sera net sur les hémocultures qui seront désormais négatives et sur le séro-diagnostic qui en huit jours de traitement va chuter de 1/640 à 1/80 puis à 1/20, la candidurie sera plus longue à disparaître.

Le 28 juillet le cathéter veineux lui-même est enlevé ainsi que la sonde urinaire.

Sur le plan clinique, on peut observer une amélioration de l'état général et de la conscience, mais la température baisse plus lentement.

La 5 Fluorocytosine est arrêtée le 2 septembre après amendement des signes biologiques et cliniques.

Le traitement a donc duré 1 mois, il a été parfaitement supporté et en particulier aucun trouble digestif n'a été rapporté.

Chez cette malade, le tableau de septicémie à Candida est complet. Les manifestations cliniques sont évocatrices, les hémocultures sont positives, le séro-diagnostic très élevé. Le traitement par la 5 Fluorocytosine a été bien supporté. La guérison a été obtenue en un mois.

Observation n° 5

GRA... Jean, 17 ans (SAS du pavillon d'Urgence Pr STIEGLITZ)

En juin 1971, malencontreusement poussé dans un lac par un camarade, ce jeune homme est relevé avec un traumatisme crânien sans perte de connaissance et luxation de C6 et C7, entrainant une tétraplégie C7 dont la réduction n'a été faite qu'à la sixième heure.

Le malade est hospitalisé au SAS du Pavillon d'Urgence ; présentant des difficultés respiratoires, il est trachéotomisé et mis sous ventilation assistée par l'appareil d'Engström.

C'est le début d'une longue hospitalisation, émaillée de nombreux incidents et complications : épisode subocclusif, apparition d'escarres talonnières et sacrées, dénutrition, ostéoporose, crises de bradycardie sinusale dont la répétition (12 crises en 3 jours) conduira à la pose d'un pacemaker.

En septembre, 7 urocultures successives sont positives à Candida albicans, cette même levure est retrouvée dans les sécrétions trachéales. Le séro-diagnostic sera positif au 1/80 à deux reprises, par contre toutes les hémocultures vont rester négatives.

Une septicémie à Candida est alors évoquée ou du moins appréhendée, ce qui incite à commencer un traitement par la 5 Fluorocytosine. Ce traitement sera administré du 4 au 9 septembre 1971 à la dose de 100 mg/Kg/j.

Les urocultures se négativent en 3 jours, le séro-diagnostic ne varie pas. Le traitement est cependant très vite interrompu pour mauvaise tolérance : sueurs très abondantes et diffuses et nausées.

Quelques jours plus tard les urocultures se repositiveront transitoirement.

Le malade est ensuite transféré à Paris pour des motifs extra-médicaux.

Nous n'avons pas de nouvelles de son état infectieux.

Les nombreux incidents et complications de la longue hospitalisation de ce malade en font un terrain prédisposé à une greffe septicémique par les Candida. La répétition d'urocultures positives et un séro-diagnostic à 1/80 on fait craindre le développement d'une candidose profonde. Le traitement par la 5 Fluorocytosine est donc intervenu à titre préventif. La négativation des urocultures a rapidement été obtenue mais le produit a été mal toléré.

Observation n° 6

COP... Bernard, 34 ans (Pavillon de Réanimation Pr MULLER)

Il s'agit d'un malade polyopéré :

- le 8 août 1971, intervention pour uretère retro cave à droite.
- le 23 août, réintervention pour fistule urétérale
- le 30 août, hémorragie digestive due à un ulcère du deuxième duodénum, ce qui a conduit à une gastrectomie des 2/3 : type Péan

Dans les suites opératoires, se développe un tableau septicémique avec clochers fébriles à 40°, 2 hémocultures montrent la présence d'Entérobactéries. Le rein droit est considéré comme source de cette septicémie : le malade est néphrectomisé. L'anatomie pathologique confirme le rein de septicémie avec micro-abcès chroniques hématogènes.

Les malade est transféré en réanimation. A son entrée, il est fébrile, polypnéique, subictérique, confus. Un épanchement pleural bilatéral se développe, une antibiothérapie massive (Gentaline, 240 mg ; Totapen, 10 g) entraine une amélioration. Par ailleurs, les clearances rénales sont basses tandis qu'apparaissent une protéinurie tubulaire et une hématurie microscopique réalisant une néphropathie interstitielle d'origine hématogène.

Après 3 semaines d'antibiotiques (Gentaline, 240 mg ; Pyopen remplaçant le Totapen) la température reste supérieure à 39° et la leucocytose à 10 000.

Une série d'urocultures reviennent alors positives à Candida albicans, le séro-diagnostic étant lui-même positif à 1/80.

Le traitement par la 5 Fluorocytosine est instauré, il sera poursuivi une dizaine de jours. Les urines se stérilisent mais l'apyrexie n'est pas obtenue. L'état général du malade s'est amélioré pendant toute l'hospitalisation

et son aspect n'est pas celui d'un infecté profond.

Pour stimuler sa guérison, le malade est autorisé à quitter le service.

A sa sortie, il présente une insuffisance rénale modérée, tandis que persistent quelques signes infectieux : fièvre à 38°, hyperleucocytose à 10 000 et vitesse de sédimentation à 100.

Il s'agit donc d'un malade exposé présentant un tableau septicémique et des troubles rénaux. L'apparition d'urocultures positives à Candida albicans a fait mettre sur le compte de ce germe la responsabilité du processus infectieux. Par mesure de précaution, le malade a bénéficié d'un traitement par la 5 Fluorocytosine qui a permis d'obtenir la stérilisation des urocultures.

Observation n° 7

SA... Manuelle, 53 ans (Service de Réanimation Pr MULLER)

Est hospitalisée en Neurologie pour bilan d'une paralysie labio-glossolaryngée à l'occasion d'une pneumopathie aigue avec dissociation albumino-cytologique du liquide céphalo-rachidien. La malade reçoit un traitement antibiotique énergique (Totapen, Gentaline).

Le bilan neurologique ne permet pas d'avancer une étiologie, par ailleurs il n'est pas découvert de néoplasie.

Le 10 novembre 1971, une hémoculture et une uroculture reviennent positives à Candida albicans, alors que le séro-diagnostic n'est positif qu'au 1/40 (face à la souche A seulement). Une septicémie à Candida est alors envisagée.

Le 23 novembre, les antibiotiques antibactériens sont arrêtés et débute un traitement à la 5 Fluorocytosine.

A la suite duquel :
4 hémocultures ainsi que 6 urocultures reviennent négatives.
2 séro-diagnostics seront pratiqués, l'un ne sera positif qu'au 1/40 et l'autre, négatif.

Face à ces résultats et devant une anémie à 2 millions mise sur le compte de l'antifongique, le traitement par la 5 Fluorocytosine est interrompu au bout de 10 jours. Un nouvel hémogramme est pratiqué 5 jours après l'arrêt de la 5 Fluorocytosine. Le nombre de globules rouges est passé à 3 400 000 éléments, avec une hématocrite à 32 % et un taux d'hémoglobine à 10,8 g.

Il ne s'agit donc que d'une levurémie transitoire découverte à l'occasion d'examens systématiques. Le traitement par la 5 Fluorocytosine est entrepris à titre préventif. La négativation des hémocultures, des urocultures, le séro-diagnostic très peu positif et l'apparition d'une anémie vont rapidement faire interrompre le traitement.

Observation n° 8

VI... Marcellin, 70 ans (SAS du Pavillon d'Urgence Pr STIEGLITZ)

Malade de 70 ans, bronchitique chronique, ulcéreux connu mais consommateur d'aspirine pour ses rhumatismes.

En septembre 1971, intervention pour syndrôme abdominal aigu dû à une perforation d'ulcère de la face postérieure du 1er duodénum.

Une semaine plus tard, réintervention pour syndrôme péritonéal : péritonite due à un lachage de sutures avec plaie latérale du cholédoque. Le malade est alors transféré au SAS du Pavillon d'Urgence : il est hypertendu mais ni choqué ni déshydraté, sa diurèse est pauvre.

Devant l'insuffisance respiratoire, on procède à une intubation, à un lavage bronchique. L'encombrement pulmonaire persistant conduit à une assistance ventilatoire.

Mais l'état du malade s'altère rapidement du fait d'une dénutrition importante et d'une insuffisance rénale organique. Un tableau bactériémique se développe avec fièvre, frissons, diarrhée persistante. 4 urocultures et une hémoculture sont positives à C. albicans, mais le séro-diagnostic n'est qu'au 1/40 (face à la seule souche A il est vrai).

Le traitement par 10 comprimés/jour de 5 Fluorocytosine est entrepris.

Les urines et hémocultures vont se stériliser alors que le séro-idagnostic qui s'est élevé jusqu'au 1/80 va pratiquement se négativer. Le malade redevient apyrétique.

Le traitement est arrêté au bout de 15 jours.

Il s'agit vraisemblablement d'un début de processus septicémique ; le tableau clinique est assez évocateur, les urocultures et l'hémoculture ont permis d'identifier la pousse de nombreuses colonies de Candida albicans.

La sérologie n'a été effectuée que face à la souche A et de plus on peut penser qu'elle n'a pas eu le temps de se positiver plus fortement.

Le traitement par la 5 Fluorocytosine a amené une amélioration du tableau, ce qui constitue un test thérapeutique évocateur.

Observation n° 9

BEN... Laurent, 51 ans (Service de Réanimation Pr MULLER)

Sujet hospitalisé le 4 décembre 1971 en Hématologie pour aplasie médullaire (0 leucocyte) secondaire à l'absorption de phénylbutazone et de dérivés de l'amidopyrine.

On retiendra dans les antécédents un eczéma des cimentiers, un diabète révélé par le traitement corticoïde de cet eczéma et des rhumatismes.

Il s'agissait d'une agranulocytose avec moelle extrèmement pauvre (laissant présager la survenue d'une anémie et d'une hypoplaquettose secondaire fort possible).

L'état du malade s'aggrave rapidement : il présente à l'entrée une angine avec fausses membranes qui pourrait fort bien être un muguet. Il est agité et sa conscience va vite s'altérer faisant alterner des phases d'agitation et des périodes de somnolence. L'urée est supérieure à 3 g., la glycémie à 3,50 g.

Très vite, le malade se déshydrate malgré les perfusions, la température atteint 40° malgré le traitement antibiotique.

Le malade passe en réanimation au bout de 2 jours.

Là il est cathétérisé, intubé après trachéotomie, il subit une laparotomie exploratrice pour défense de l'hypochondre droit.

Sous l'influence du traitement corticoïde et des antibiotiques, l'aplasie se résorbe peu à peu avec pour conséquence une diminution progressive de la température : mais une candidose est en train de se développer.

Les sécrétions bronchiques sont riches en levures. Le séro-diagnostic à Candida est nettement positif à 1/160. Une hémoculture sur Sabouraud est également positive avec Candida albicans.

Le 16 décembre 1971, on assite à une brutale aggravation de l'état du malade chez lequel surviennent :

- des Meloenas mis sur le compte d'un ulcère de stress et nécessitant l'arrêt des antibiotiques.
- un collapsus, avec choc endotoxique, frissons, hypotension artérielle et température.
- un tableau d'hémorragie généralisée : hématuries, hémoptisies, méloenas, hématémèse.
- une hypoplaquettose majeure d'autant plus remarquable que l'aplasie était en amélioration et qu'à aucun moment la lignée plaquétaire ne fut concernée.

Le fibrinogène lui-même est à 2,6 g/l, c'est-à-dire bien plus bas qu'on ne pourrait s'y attendre dans un état infectieux préexistant.

On porte donc le diagnostic de septicémie avec coagulation intra-vasculaire disséminée.

Le traitement mis en route sera alors Gentaline, Keflin, corticoïdes et héparine.

Après les résultats des hémocultures, la 5 Fluorocytosine est ajoutée à l'arsenal thérapeutique. Mais un collapsus emportera le malade très rapidement.

Le diagnostic de septicémie à Candida sera confirmé par une forte candidurie et une nouvelle hémoculture positive.

Cette observation réunit des signes cliniques évocateurs de Septicémie à Candida, confirmée par des hémocultures et des urocultures positives et un séro-diagnostic élevé.

Le décès est survenu rapidement de fait de la gravité de l'affection initiale et des complications hématologiques.

Le malade n'a reçu qu'une dose de 5 Fluorocytosine, ce qui interdit d'en juger l'efficacité.

Observation n° 10

VIL... Francisco, 54 ans (SAS du Pavillon d'Urgence Pr STIEGLITZ)

Malade ayant présenté de multiples affections pathologiques aux nombreuses sanctions chirurgicales.

La première hospitalisation date de 1969. Il présente alors une hernie hiatale. On découvrira une aortite et un kyste aérien du poumon droit.

Il subira une pneumectomie droite.

En 1970 et 1971, son état va s'aggraver avec amaigrissement et troubles respiratoires.

En novembre 1971, le malade est hospitalisé pour épigastralgies, meloena, collapsus. Une gastrectomie est pratiquée en urgence. Les suites opératoires sont compliquées de troubles respiratoires, d'une fièvre à 39°, d'un coma léger et transitoire et d'un abondant meloena. Le 6 décembre 1973, la suspicion d'une péritonite conduira à une laparotomie itérative, avec reprise du moignon duodénal. L'état général du malade va encore s'aggraver d'autant que les sutures du moignon duodénal vont lacher.

Ce malade est cathétérisé pour traitement aux antibiotiques majeurs (Gentaline, Pénicilline, Keflin) et pour alimentation parentérale.

Il bénéficie d'une assistance respiratoire.

Une insuffisance rénale et un tableau septicémique vont se développer progressivement à partir du 20 décembre. Le début sera marqué de sueurs et par l'installation d'une fièvre à 39°. Cette septicémie sera confirmée sur le plan biologique 8 jours plus tard lorsque le laboratoire de Parasitologie décèlera la présence de nombreuses colonies de levures dans les hémocultures du 22, du 23 et du 28 décembre 1971.

4 hémocultures sur Sabouraud ont été pratiquées entre le 20 et le 28 décembre. Elles montreront toutes la croissance de nombreuses colonies de levures qui seront ultérieurement

identifiées comme des Candida albicans.

L'anurie n'a pas permis de pratiquer des urocultures.

On note par ailleurs une polynucléose à 18 800 dont 92 % de neutrophiles.

Le 28 décembre, le malade décède dans un tableau de marasme avec hyperthermie, coma (ictère cutanéo-muqueux, urines foncées) et hémorragies. A cette date, la pousse et l'identification des levures à partir des 4 hémocultures n'ont pas eu le temps d'être réalisées et le traitement n'a donc pas pu être entrepris.

Dans cette observation, le tableau clinique est très évocateur d'un état septicémique qui sera confirmé par 4 hémocultures positives à Candida albicans. Chez ce grand polyopéré, le développement du processus septicémique a été très rapide, entrainant la mort avant toute tentative thérapeutique.

Observation n° 11

TAREN... Francesco, 41 ans (SAS du Pavillon d'Urgence
Pr STIEGLITZ
et Service de Réabimation
Pr MULLER)

Il s'agit d'un sujet dont l'histoire clinique commence en juin 1972 par une appendicectomie pour syndrôme appendiculaire sub-fébrile.

Elle se poursuit en septembre par une hémicolectomie droite et l'ablation des 40 derniers centimètres de l'intestin grêle pour tumeur bénigne.

Une éviscération vient compliquer les suites opératoires. A l'occasion de la cure d'eviscération, un ulcère géant du bulbe est découvert.

Le malade subit une antrectomie avec vagotomie et suture de l'ulcère, mais il doit être gastrectomisé (gastrectomie type Finsterer).

Ce polyopéré présentera également une phlébite et des troubles respiratoires. Il sera bientôt intubé et mis sous appareil d'Engström, puis trachéotomisé.

Fin octobre, l'état du malade s'altère encore. Le 24 octobre, le malade présente simultanément :

- un état septicémique avec température à 39°, une tachycardie à 150, une polynucléose à 28 000 leucocytes.
- une insuffisance rénale avec urémie qui sera explorée par phlébographie à la recherche d'une thrombose profonde,
- une insuffisance hépatique : ictère transaminases élevées effondrement des cofacteurs ; une artériographie des troncs coeliaques et mésentérique superieur sera réalisée.
- un état comateux
- un abaissement du nombre des plaquettes (20 000) évoquant une coagulation intra-vasculaire disséminée.

Le malade est opéré à nouveau le 29 octobre 1972 pour nettoyage de la cavité abdominale et cholecystectomie.

C'est vers cette date qu'arrivent les premiers résultats d'hémoculture sur Sabouraud. Ils montrent la croissance de nombreuses colonies de levures.

6 hémocultures viendront confirmer le diagnostic de septicémie à Candida.

Le traitement ne pourra être mis en oeuvre à temps car le malade décèdera le 2 novembre dans un tableau de cachexie.

Cette observation rapporte le cas d'un grand polyopéré chez lequel s'est développé un tableau clinique de septicémie confirmée par des hémocultures positives à Candida albicans.

Cette greffe infectieuse des Candida sur un organisme profondément altéré, a conduit à la mort sans que le traitement antifongique puisse être mis en oeuvre.

Observation n° 12

ROS... André, 47 ans (Service de Réanimation Pr MULLER)

Sujet éthylique ayant subi 20 ans plus tôt une gastrectomie pour ulcère du bulbe. Ce malade est hospitalisé le 10 septembre 1972 pour de violentes douleurs épigastriques en barre. Une amylasémie à 1 200 unités, des calcifications pancréatiques à la radiographie sans préparation et une laparotomie montrant l'existence de taches de cytostéatonécrose sur le péritoine, amèneront à poser l'indication chirurgicale.

Le 13 septembre 1972 sont réalisées une splénopancréatectomie corporeo caudale, une cholecystectomie avec pose d'un drain de KEHR et une cholectomie transverse gauche, avec anus iliaque et trois drains pour dialyse.

Les suites ne seront pas simples : hyperthermie, difficultés respiratoires conduisant à la pose d'une canule de trachéotomie, persistance des douleurs abdominales, altération de l'état de conscience. La malade est donc cathétérisé pour perfusions d'antibiotiques (Gentaline, Totapen), alimentation par sonde gastrique et intubation après trachéotomie, bientôt complétée par une mise sous appareil d'Engström.

Une réintervention (21 septembre 1972) met en évidence diverses petites collections purulentes disséminées.

En une quinzaine de jours, une amélioration se dessine, le malade peut être nourri d'aliments solides, on cherche à le faire lever et à le débrancher de son appareil d'Engström.

Mais le 4 novembre la température remonte avec clocher à 40° 5, des frissons, un faciès terreux. Des hémocultures sont pratiquées ainsi que d'autres prélèvements. Une septicémie à bacilles Gram négatifs est évoquée et le traitement anti-infectieux est légèrement modifié en associant Keflin et Gentaline à des corticoïdes, puis Totapen et Gentaline.

Vers cette époque, arrivent des résultats de coprocultures et d'urocultures qui montrent la présence de nombreuses

colonies de levures. Ces résultats et la clinique incitent à débuter un traitement par la 5 Fluorocytosine à raison de 5 g (10 cp) par jour à partir du 13 novembre 1972.

Bientôt arrive la confirmation biologique de la septicémie à pyocyaniques et à Candida tropicalis. Sur le plan parasitologique, 5 hémocultures successives seront positives à Candida tropicalis. Le cathéter sous clavière est mis en culture et permet la pousse de nombreuses colonies de levures.

Par ailleurs, une candidurie majeure se confirme.

Le séro-diagnostic à Candica albicans n'est que de 1/40, mais face à la souche isolée de C. tropicalis il est de 1/640 à deux reprises.

Le traitement par la 5 Fluorocytosine est entrepris après qu'un antibiogramme eut montré la sensibilité de la souche de C. tropicalis à cet antifongique.

En une semaine, l'évolution de cet état septicémique est satisfaisante. La baisse thermique est nette, l'état général s'améliore et le malade est levé, les hémocultures se négativent, la polynucléose diminue. Les contrôles séro-diagnostiques montrent une baisse plus lente du taux d'anticorps face à la souche de C. tropicalis du malade : 1/320 après une dizaine de jours, 1/160 aux contrôles 30 et 45 jours après le début du traitement.

La candidurie ne se négativera qu'après un mois de traitement.

Des troubles digestifs à type de nausées, vomissements, diarrhée vont apparaitre après 15 jours de traitement à la 5 Fluorocytosine. Ils furent mis sur le compte de ses antécédents digestifs. Mais l'amélioration après arrêt de la 5 Fluorocytosine, fait envisager la responsabilité de cette médication dans ces troubles digestifs.

Cette observation décrit un syndrôme septicémique complet avec une clinique évocatrice et une confirmation par les examens de laboratoire. De nombreuses hémocultures furent positives et le séro-diagnostic a montré à plusieurs reprises des taux d'anticorps très élevés face à la souche du malade. Le germe impliqué est C. tropicalis, un antibiogramme a montré la sensibilité de ce germe à la 5 Fluorocytosine.
45 jours de traitement ont amené la guérison.

Observation n° 13

MET... Marguerite, 67 ans (SAS du Pavillon d'Urgence Pr STIEGLITZ)

Jusqu'en 1971, cette malade n'a présenté que des antécédents psychiatriques à type de mélancolie.

En 1972, découverte d'une tumeur infiltrante située au-dessus de l'orifice urétral droit. Il s'agit d'un carcinome indifférencié. La malade subit une première intervention suivie d'une chimiothérapie.

Le 23 mars 1973, intervention type Bricker montrant un envahissement des aires ganglionnaires pelviennes. Une pelvectomie antérieure et une colpectomie avec drain vaginal sont réalisées. L'intervention fut très longue et très éprouvante.

La malade est transférée au SAS du pavillon d'urgence.

Sur le plan abdominal, l'alternance de météorisme et de diarrhées fait soupçonner une suppuration profonde.

Le température s'élève à la fin de la deuxième semaine. Un bacille pyocyanique et des C. albicans sont isolés des urines une insuffisance rénale se développe dans les suites opératoires.

Le 6 avril, la fièvre s'élève, l'insuffisance rénale s'aggrave. Une hémoculture pratiquée ce jour là permettra la pousse de nombreuses colonies de levures, de type C. albicans. Cette hémoculture positive sera confirmée par des urocultures elles aussi positives. Le traitement par la Fongizone orale est alors mis en oeuvre ainsi qu'un traitement antibiotique par l'Apesporine pour lutter contre le bacille p ocyanique La sérologie n'a pas été pratiquée avant d'entamer le traitement

La guérison clinique et biologique est obtenue en quelques jours (hémocultures négatives ainsi que les urocultures sérologie au 1/80 face aux 2 souches A et B après 10 jours de traitement).

Il ne s'agit en fait que d'une simple levurémie qui a rapidement disparu sous traitement à la Fongizone orale..

Observation n° 14

SAV... Jackie, 18 ans (Service de Réanimation Pr MULLER)

Cette jeune fille sans antécédent pathologiques subit à l'étranger une interruption clandestine de grossesse (28 avril 1973). Elle reprend ses activités professionnelles le surlendemain mais son état général s'altère rapidement. Elle appelle son médecin le 3 mai pour hyperthermie à 40° et collapsus cardio-vasculaire. Elle est hospitalisée en urgence dans le service de Gynécologie de l'Hôpital de Chambery.

Dans ce service, elle expulse son foetus et le placenta, elle subit une révision utérine, puis est dirigée sur le service de réanimation de Grenoble pour état fébrile, avec coagulation intra-vasculaire disséminée, choc, anurie et collapsus.

En réanimation, différents problèmes vont simultanément se poser durant les premiers jours :

- sur le plan gynécologique, une coelioscopie sera pratiquée le lendemain de son entrée qui conduira à une hystérectomie le 7 mai 1973,
- sur le plan infectieux, la température va atteindre 41° 9 avec polynucléose à 24 000 éléments.
- le collapsus cardio-vasculaire se confirmera, il sera amélioré au bout de quelques jours d'un traitement intensif de corticoïdes et de perfusions,
- un tableau d'insuffisance rénale va se développer rapidement : anurie, urémie à 3,05 g et troubles hydroélectrolytiques,
- la coagulation intra-vasculaire disséminée va s'amender en quelques jours.

Ces différents troubles vont nécessiter une mise sous tente à oxygène, puis une intubation, un refroidissement, une exsanguino-transfusion, des transfusions et un intense traitement médicamenteux anti-infectieux et anti-choc. Ces perfusions seront facilitées par la pose d'un cathéter en sous-clavière.

Bientôt le tableau se complète par une altération de l'état neurologique et une insuffisance respiratoire. Des signes de cytolyse font évoquer un foie de choc.

Dans la nuit du 10 au 11 mai survient un arrêt cardio-respiratoire, rapidement combattu par massage cardiaque et intubation, mais la malade reste comateuse. Il n'existe pas de signes de focalisation, ni d'hémiplégie, ni de signes électro-encéphalographiques ou écho encéphalographiques.

L'état neurologique subira alors des hauts et des bas.

Des poussées infectieuses vont survenir, à l'occasion desquelles, des hémocultures et des sérologies seront pratiquées.

La malade trachéotomisée s'adaptera mal à l'appareil de respiration assistée.

L'urée sanguine va remonter à 3,30 grammes. Des séances de dialyse vont être instaurées.

La persistance de l'état septicémique avec température à 39°6 et polynucléose à 31 000 malgré les antibiotiques majeurs trouvera bientôt une explication possible. En effet, la sérologie des candidoses par immuno-fluorescence (28 mai 1973) est positive à 1/80, ce résultat est confirmé le 30 mai par un taux identique.

Les résultats des hémocultures ne sont pas encore revenus à cette date.

Une amélioration permet de supprimer la ventilation assistée. La persistance de l'état fébrile conduit à changer les antibiotiques et à entreprendre un traitement par la 5 Fluorocytosine à raison de 10 comprimés à 500 mg par jour, complété par de l'Apesporine, du Pyopen et l'ablation du cathéter. Cette prescription recevra une confirmation dans les jours qui suivront, lorsqu'arriveront les résultats des sérologies et divers prélèvements pratiqués avant la prescription de 5 Fluorocytosine. Le séro-diagnostic de C. albicans B atteindra jusqu'à 1/160. De nombreuses levures vont pousser dans 4 hémocultures sur Sabouraud. Des cytobactériologies trachéales seront également positives. Des prélèvements de bouche et des cultures de cathéter permettront la pousse de nombreuses colonies de C. albicans.

Des désordres digestifs vont accompagner la mise en route du traitement par la 5 Fluorocytosine à type de vomissements bilieux, de diarrhées. Ils seront expliqués, 3 semaines plus tard, par la découverte radiologique d'une malformation cardio-tubérositaire.

Les conséquences biologiques de la prise de la 5 Fluorocytosine furent une négativation des hémocultures et une baisse plus lente du séro-diagnostic.

Les hémocultures sont négatives à partir du 7 juin 1973 et le séro-diagnostic baisse à 1/40 après 3 semaines de traitement.

Par contre les résultats cliniques furent moins nets. Un antibiogramme montrera une sensibilité limite de cette levure à la 5 Fluorocytosine.

Septicémie à Candida compliquant un avortement clandestin. La biologie est venue confirmer une clinique évocatrice. Le traitement par la 5 Fluorocytosine a amené la guérison de cet épisode infectieux.

Observation n° 15

D... Georges, 73 ans (pavillon Canel B
Pr GAUTIER)

Ce sujet aux antécédents artéritiques est hospitalisé le 1er juin 1973 pour syndrôme abdominal aigu avec température à 40°, ballonnements, arrêt des matières et des gaz.

En milieu hospitalier, l'état du malade apparait moins critique, les clichés d'abdomen montrent d'importantes images aériques mais sans niveau liquidien.

Au 5ème jour, la température s'élève et le malade se plaint d'une douleur au niveau du point de perfusion à la jambe gauche. L'hémogramme montre une leucocytose à 15 000 globules blancs. 4 hémocultures réalisées les 2 et 3 juin reviendront positives à C. albicans. Malgré un séro-diagnostic positif à 1/20 seulement, la crainte d'une septicémie à Candida fait entreprendre un traitement par la 5 Fluorocytosine.

Une hémoculture réalisée le 16 juin et les urocultures du 8 et du 15 montreront la présence de nombreux C. albicans.

Les contrôles par hémocultures seront par la suite négatifs. La température va baisser. Le 27 juin, elle n'est que de 37°7 et la jambe gauche devient moins douloureuse.

Les hémocultures positives ont fait craindre une septicémie à Candida que la clinique, la sérologie et la brièveté de l'épisode infirment. Les douleurs aux points de perfusion font évoquer une simple candidémie.

Observation n° 16

FER... Béatrice, 22 ans (Service de Réanimation Pr MULLER)

Jeune fille victime d'un grave accident de la circulation. Elle présente de nombreux fracas osseux dont une fracture bilatérale des branches ischio et ilio-pubiennes. La malade est choquée à son arrivée dans le service de réanimation.

Une intervention permet de découvrir une plaie hémorragique du foie et un volumineux hématome rétro péritonéal. La malade reçoit une assistance respiratoire, des transfusions par cathéter sous clavier et une antibiothérapie : (Versapen, Gentaline).

L'hémorragie entraine une hypoplaquettose. L'hématome rétro-péritonéal augmente de volume, comprimant l'uretère et la vessie. 36 heures après l'intervention, la malade est en anurie. Une artériographie, le 20 mai, montre une extravasation sanguine au niveau de l'artère obturatrice gauche. Une embolisation par sang coagulé est réalisée pour obtenir l'hémostase. La diurèse reprend avec syndrôme de levée d'obstacle.

Le 23 mai, la malade fait un pneumothorax qui récidive le 25.

Sur le plan digestif, on note un ictère, une diarrhée et des urines foncées.

A partir du 20 mai, une série de pics thermiques apparaissent.

Une première série d'hémocultures reviendront positives à Eschérichia coli puis à Moraxella. On évoque une septico-pyohémie avec ictère par hémolyse.

Le 2 juin, le séro-diagnostic de candidose est positif à 1/80 face à l'antigène C. albicans A et positif à 1/160 face à la souche B.

Le traitement par la 5 Fluorocytosine est commencé le 3 juin.

Le 4 juin, la malade présente un tableau de péritonite.

L'intervention découvre un épanchement biliaire de 2 litres, un drainage péritonéal est pratiqué. Une éruption allergique apparait, qui va s'étendre.

Le 7, la positivité du séro-idagnostic se confirme : C. albicans A 1/160, C. albicans B 1/320.

Le dose de 5 Fluorocytosine est doublée (16 comprimés par jour).

Le 8 juin, les examens hépatiques montrent une augmentation des transaminases et une baisse des phosphatases. L'hémoglobine est à 7,5 g, l'anémie à 2,5 millions et une polynucléose à 21 000 blancs.

Le 12 juin, un nouveau séro-diagnostic C. albicans A est au 1/160 et C. albicans B au 1/320. Néanmoins, l'état infectieux s'améliore. Les antibiotiques (Gentaline, Colimycine, Pyopen) sont arrêtés le 14 juin. La recherche de C. albicans dans les sécrétions trachéales et dans les urines permet d'obtenir la pousse de nombreuses colonies de levures. La sérologie baisse légèrement : C. albicans A 1/80, C. albicans B 1/160.

Une mauvaise tolérance de la 5 Fluorocytosine est évoquée devant les nausées et les vomissements. Des diarrhées persistantes affectent gravement l'état général de la malade qui s'amaigrit. La présence de levures digestives incite à un traitement per os de Fungizone.

Le 13 juin, la 5 Fluorocytosine mal tolérée est arrêtée.

La malade est apyrétique mais un muguet buccal se développe. Une amélioration de la symptômatologie respiratoire et digestive se dessine.

Il s'agit donc d'une polytraumatisée subissant une lourde réanimation, chez qui la découverte d'urocultures positives et d'un séro-diagnostic très nettement positif font évoquer sinon une septicémie, du moins une candidose générale malgré l'absence d'hémoculture positive.

Cet état infectieux a été semble-t-il sensible à un bref traitement par la 5 Fluorocytosine.

I - FREQUENCE

L'ensemble des auteurs soulignent l'augmentation du nombre des cas de septicémies à Candida depuis 1955.

La première de nos observations date de novembre 1967. C'est le seul cas de septicémie à Candida observé et identifié au Centre Hospitalier de Grenoble avant la création du Laboratoire de Parasitologie.

Tous les autres cas sont postérieurs à 1970.

On ne peut donc apprécier localement l'augmentation que sur les 6 dernières années.

Il ne faut pas interpréter l'accroissement du nombre des cas diagnostiqués depuis 1970, comme une augmentation de fréquence de la maladie à partir de cette date. La création d'un laboratoire de Parasitologie en 1970 a permis de faire plus régulièrement le diagnostic de certaines affections parasitaires. Par ailleurs (et surtout), un effort de dépistage systématique des candidoses profondes et en particulier des septicémies à Candida a été entrepris à partir de cette date. Ceci explique que plusieurs de nos observations aient une symptômatologie peu évocatrice de septicémie.

La précocité du diagnostic biologique a permis d'entreprendre plus rapidement le traitement antifongique, ayant peut-être empêché le développement d'une septicémie vraie.

Les résultats de ce dépistage systématique sont rapportés au chapitre "Diagnostic positif".

II - RECRUTEMENT

Les rares cas de septicémie à Candida publiés il y a une quinzaine d'années apparaissaient dans les services de prématurés et de nourrissons.

Nous avons vu dans la première partie de notre thèse que l'augmentation de fréquence des septicémies à Candida s'est faite aux dépens des adultes des services de soins intensifs.

L'expérience grenobloise confirme entièrement cette tendance :

- 2 cas sont intervenus dans des services de chirurgie équipés de moyens énergiques de réanimation.

  * Observation n° 2, Pavillon Canel A, Pr BARRIE
  * Observation n° 15, Pavillon Canel B, Pr GAUTIER

- les 14 autres sont apparus directement dans les services de soins intensifs de réanimation.

  * 10 cas dans le service de réanimation (Pr MULLER) (observations n° 1, n° 3, n° 4, n° 6, n° 7, n° 9, n° 11, n° 12, n° 14 et n° 16).

  * 4 cas au SAS du pavillon d'urgence (Pr STIEGLITZ) (observations n° 5, n° 8, n° 10 et n° 13).

III - LES FACTEURS FAVORISANTS

A propos de nos 16 observations, nous allons tenter d'évaluer l'importance respective des différents facteurs favorisants.

1° L'AGE

Comme nous l'avons rappelé plus haut, les septicémies à Candida ne sont plus l'apanage des nourrissons et des prématurés mais affectent de plus en plus les malades des services de soins intensifs.

Nos observations confirment ce point :

Le plus jeune des malades dont nous rapportons le cas n'a que 17 ans, le plus âgé a 73 ans.

- 8 malades ont moins de 45 ans
- 7 ont plus de 45 ans.

Pour les moins de 45 ans, il s'agit d'une pathologie surtout chirurgicale (accidents, post abortum, chirurgie thoracique),

alors que pour les plus de 45 ans, il s'agit d'une pathologie digestive ou neurologique (qui justifie souvent le recours opératoire).

L'âge a une influence sur l'affection qui a conduit à l'hospitalisation.

On peut donc constater qu'il s'agit désormais d'adultes et que les malades ont une pathologie initiale qui correspond à leur âge.

2° LE SEXE

10 de nos cas sont des HOMMES

6 sont des FEMMES ou des JEUNES FILLES.

La prédominance des sujets de sexe masculin est une notion classique, mais qui semblait infirmée par les plus récentes

statistiques.

Les observations grenobloises retrouvent la notion ancienne de prédominance masculine.

L'interprétation doit en être prudente : il est vraisemblable que cette majorité masculine se calque sur le recrutement des services de soins intensifs où il y a plus d'hommes que de femmes.

3° LE TERRAIN

A - Le diabète

Le diabète n'est retrouvé qu'une fois (observation n° 9) sans que cette affection puisse être impliquée dans la génèse du processus septicémique.

B - Les Hémopathies

Il est dassique de considérer que les hémopathies favorisent le développement des septicémies à Candida.

Nous ne présentons qu'un cas d'hémopathie. Encore s'agit-il d'une hémopathie aigue. C'est l'observation n° 9, rapportant le cas d'un sujet atteint d'aplasie médullaire post-thérapeutique: la baisse des défenses de l'organisme ainsi réalisée a sans doute favorisé la greffe candidosique, même si apparemment la septicémie est apparue alors que le nombre de leucocytes était redevenu normal.

Il peut sembler surprenant qu'aucun autre cas d'hémopathie ne soit venu confirmer cette notion classique.

Trois interprétations peuvent être proposées :

a - notre "population" est trop limitée pour une analyse statistique,

b - la septicémie à Candida intervient généralement tard dans l'évolution de certaines hémopathies gravissimes. Il s'agit d'une manifestation préagonique. L'évolution inéluctablement fatale n'incite pas à multiplier les explorations biologiques.

c - enfin, la fréquence des cas de septicémies à Candida chez les hémopathes (comme chez les nourrissons) est désormais faible si on la compare à celle qui est liée à la réanimation.

C - Les affections malignes

Une malade présentait un carcinome urétral (observation n° 13). Cette affection a conduit à plusieurs interventions et à une intense chimio-thérapie. La levurémie observée est probablement le fait des manoeuvres de réanimation post-opératoires plus que celui de l'affection cancéreuse ou des antimitotiques.

4° LA CHIRURGIE

12 de nos malades ont subi une ou plusieurs interventions majeures susceptibles d'agir à différents niveaux dans la génèse d'une septicémie à Candida.

- en affaiblissant les défenses naturelles de l'organisme
- en favorisant la pénétration des germes.

De plus, l'antibiothérapie de couverture et les manoeuvres de réanimation nécessaires majorent le risque infectieux.

- 7 malades ont subi des interventions abdominales pour des affections du tractus digestif (observations n° 4, n° 8, n° 9, n° 10, n° 11, n° 12, n° 16),
- 3 malades, des interventions gynécologiques (observations n° 3, n° 13, n° 14)

Il a été réalisé par ailleurs :

- 1 thoracotomie exploratrice (observation n° 2)
- 1 série d'interventions orthopédiques (observation n° 4)
- 1 néphrectomie (observation n° 6)

On remarque que la malade de l'observation n° 4 a subi 2 types d'opérations : les unes abdominales, les autres de chirurgie orthopédique.

5° LES MEDICATIONS

A - Les antibiotiques

Tous les malades ont reçu d'importants traitements antibiotiques. Parmi ceux qui sont régulièrement retrouvés, nous citerons : la Gentaline et le Keflin, souvent en association et, à un dégré moindre, le Totapen et le Pyopen.

Il s'agit de longs traitements de "couverture" pour les manoeuvres de réanimation et les actes chirurgicaux.

B - Les corticoïdes

4 malades au moins ont reçu des corticoïdes (observations n° 1, n° 9, n° 12 et n° 14) essentiellement pour lutter contre des états de choc. Il s'agit donc de traitements intenses mais brefs.

C - La chimiothérapie

La malade de l'observation n° 13, atteinte d'un cancer, a reçu un important traitement antimitotique.

6° LES MANOEUVRES DE REANIMATION

A - Les cathéters

Tous les malades ont été cathétérisés pour faciliter l'administration des antibiotiques, la réhydratation et la rééquilibration hydro-électrolytique.

La pose en sous-clavière est un siège largement utilisé.

Certains cathéters peuvent rester en place plusieurs semaines.

Le cathéter doit être suspecté dans tous les cas. C'est, par excellence, la porte d'entrée des Candida.

Dans 3 observations (observations n° 2, n° 12 et surtout n° 15) on a pu noter des signes locaux d'infection : douleurs au niveau du point de perfusion, signes inflammatoires au point de pénétration et le long du trajet veineux.

Le retrait du cathéter a été pratiqué dans la plupart des cas ; au minimum, on a changé le siège du point de perfusion.

B - Intubation et ventilation

La fréquence des troubles respiratoires chez ces malades de soins intensifs conduit à mettre en oeuvre une assistance ventilatoire.

9 malades ont été intubés et ventilés

6 d'entre eux ont dû être trachéotomisés secondairement.

Ces manoeuvres réalisent des portes d'entrée sanguines pour les Candida de la région laryngée.

IV - CLINIQUE

Des symptômes cliniques évocateurs de septicémie à Candida ont été observés dans 8 cas : observations n° 1, n° 2, n° 4, n° 8, n° 9, n° 11, n° 12 et n° 14

1° La température : il s'agit en règle de pics thermiques à 40° pouvant s'élever jusqu'à 41°9.

2° des frissons ont été notés dans 5 cas (observations n° 2, n° 3, n° 6, n° 8, n° 12).

3° des manifestations cardio-vasculaires sont fréquentes, à type de collapsus (observations n° 2, n° 3, n° 9 et n° 14), de troubles du rythme (observations n° 2 et n° 14)

4° des troubles de conscience en rapport avec la gravité de l'atteinte septicémique (observations n° 3, n° 4, n° 9 et n° 10)

5° les troubles du rythme respiratoire à type de polypnée, de dyspnée (observations n° 3, n° 6 et n° 9).

6° d'autres manifestations plus difficiles à interpréter : rash éruptif (observation n° 3) ; ictère et insuffisance hépatique (observation n° 11) ; diarrhée (observation n° 8) ; hémorragies (observation n° 10) ; insuffisance rénale (observation n° 11).

- COMPLICATIONS

1° Association à une coagulation intra-vasculaire disséminée
Un tel processus est venu compliquer 2 cas de septicémies à Candida (observations n° 9, n° 14). C'est l'atteinte infectieuse qui a provoqué ce trouble sanguin.

2° Association à une autre septicémie

Dans 3 observations, la septicémie à Candida s'est associée à une septicémie à un autre germe :

- observations n° 6 et n° 16 : association à une septicémie à E. coli.

- observation n° 12 : association à une septicémie à pyocyaniques.

V - DIAGNOSTIC

1° LES HEMOCULTURES

L'hémoculture reste l'examen fondamental.
Celle-ci peut être pratiquée :

- à la demande
- à titre systématique

A - A la demande, c'est-à-dire devant un tableau clinique évocateur de septicémie. Mais l'identification et la confirmation mycologique nécessitent un délai qui retarde d'autant le diagnostic et la sanction thérapeutique.

De plus, la clinique des septicémies à Candida ne diffère guère de celle des septicémies à d'autres germes. Le réflexe est alors de pratiquer des hémocultures sur milieux ordinaires et de les adresser au laboratoire de Bactériologie. La pousse des Candida est alors plus lente. Le laboratoire de Bactériologie - constatant la présence de levures - va adresser le prélèvement en Parasitologie pour identification de genre et d'espèce.

B - A titre systématique : conscient de la gravité et de la rapidité de l'évolution spontanée des septicémies à Candida, le laboratoire de Parasitologie a entrepris un dépistage systématique par hémocultures. Le tableau suivant permet d'apprécier l'importance et la portée de ce dépistage systématique.

PERIODE	NOMBRE D'HEMOCULTURES	NOMBRE D'HEMOCULTURES POSITIVES
du 28.8.70 au 28.8.71	158	13
du 29.8.71 au 28.8.72	303	15
du 29.8.72 au 30.8.73	170	21
	631	49

Ce tableau montre la croissance régulière du nombre d'hémocultures positives d'une année à l'autre : de 13 à 15 puis de 15 à 21.

Par contre, le nombre d'hémocultures pratiquées varie du simple au double selon les années. Ceci traduit peut-être la plus ou moins grande sensibilisation du personnel médical au risque de septicémie à Candida.

5 espèces de Candida ont été isolées à l'occasion de ce dépistage systématique :

- 34 hémocultures à C. albicans
- 3 hémocultures à C. tropicalis
- 3 hémocultures à C. parakrusei
- 3 hémocultures à C. guillermondi
- 2 hémocultures à C. parapsilosis

Interprétation des hémocultures

a - le milieu de Sabouraud liquide pour hémocultures est rigoureusement stérile. Si le prélèvement est soigneusement effectué, on ne doit pas avoir de souillure par des Candida.

Si les conditions de prélèvement sont défectueuses et que des levures soient accidentellement introduites dans le flacon, le diagnostic différentiel repose sur le fait que la pousse sera tardive et par ailleurs le contexte clinique et les vérifications biologiques ultérieures ne confirmeront pas ce résultat isolé.

b - une première hémoculture positive ne permet pas à elle seule de savoir si c'est une simple levurémie ou si ce sera une septicémie vraie.

Mais si la clinique est évocatrice, cette première hémoculture confirme pratiquement une septicémie à Candida.

Si la clinique n'est pas évocatrice, il faut contrôler l'hémoculture et, en attendant le résultat, entreprendre une sérologie par immuno-fluorescence.

5 espèces de Candida ont été isolées d'hémocultures mais seules 2 espèces sont impliquées dans nos 16 observations. Il s'agit de Candida albicans et de Candida tropicalis (observation n° 12).

Les levurémies réalisées par les autres espèces n'ont jamais fait craindre le développement d'une septicémie à Candida, le contexte clinique n'étant pas évocateur.

2° LA SEROLOGIE

Le Laboratoire de Parasitologie du Centre Hospitalier de Grenoble pratique la sérologie par immuno-fluorescence.

Cet examen peut confirmer la candidose profonde ou la septicémie à Candida.

Les valeurs évocatrices sont les valeurs supérieures à 1/80. On peut considérer que les valeurs inférieures à 1/80 n'ont pas de signification pathologique. Tout individu a pu être en contact au cours de sa vie avec des levures et élaborer des anticorps.

Un taux de 1/80 évoque une atteinte candidosique certaine mais minime.

La sérologie a été pratiquée chez 12 de nos 16 malades. Les taux maximum obtenus sont les suivants :

1/640	observations n° 4, n° 12
1/320	observation n° 16
1/160	observations n° 9, n° 14
1/80	observations n° 2, n° 5, n° 6
1/40 1/20	observations n° 3, n° 7, n° 8, n° 15

La sérologie n'a donc apporté confirmation que chez 5 malades (observations n° 4, n° 12, n° 16, n° 9, n° 14).

En fait, jusqu'en 1972 les sérologies pour Candida albicans étaient pratiquées face au seul groupe antigénique "A". Depuis le début de 1973, la sérologie est réalisée face aux 2 souches "A" et "B".

Les 8 premiers cas explorés par immuno-fluorescence n'ont donc pas bénéficié de cette double évaluation du taux d'anticorps. Les sérologies de ces malades sont donc sujettes à caution ; il y a risque d'erreur par défaut. Seuls les résultats très positifs sont à prendre en considération.

Cette lacune dans l'exploration sérologique explique les faibles taux d'anticorps rencontrés au début dans des cas très évocateurs de septicémie à Candida.

L'existence d'une parenté antigénique entre les différentes espèces de Candida oblige à des précautions techniques, au prix desquelles la spécificité est très bonne.

Ainsi, l'observation n° 12 rapporte un cas de septicémie à Candida tropicalis. La sérologie par immuno-fluorescence face aux antigènes C. albicans et même face aux antigènes C. tropicalis du LABORATOIRE, a donné des taux faiblement positifs. Par contre, la sérologie face à la souche de C. tropicalis du MALADE a montré un taux très élevé d'anticorps (1/640).
La pratique de sérologies face à la souche de Candida isolée du malade apporte une confirmation de l'atteinte profonde. Les taux d'anticorps ainsi obtenus sont alors très élevés. Cette technique nécessite un jour pour être mise en oeuvre.

Depuis que le dépistage systématique par hémocultures est instauré, le traitement antifongique est plus précocément entrepris. L'évolution sérologique décapitée ne permet alors plus d'obtenir la certitude diagnostique.

3° LES UROCULTURES

Des urocultures positives ont été observées dans 11 de nos cas (observations n° 1, n° 2, n° 4, n° 5, n° 6, n° 7, n° 8, n° 9, n° 12, n° 13, n° 16).

La présence un peu prolongée de levures dans le sang provoque une dissémination de celles-ci dans l'organisme.

Si le flux est normal, cette dissémination affecte le parenchyme rénal lui-même. L'élimination urinaire des levures traduit cette atteinte rénale et partant la dissémination généralisée.

Dans 5 observations, il n'a pas été noté de candidurie car :

- dans les observations n° 3 et n° 15, il ne s'agissait que d'une levurémie transitoire,
- dans l'observation n° 10, la septicémie suraigue a trop vite emporté le malade,
- dans l'observation n° 11, la malade était en insuffisance rénale. Or, une des conditions pour qu'il y ait dissémination au parenchyme rénal est que le flux rénal soit normal.
- dans l'observation n° 14, la malade était en anurie.

4° L'HEMOGRAMME

Nous avons retrouvé une importante polynucléose dans toutes nos observations, sauf 2 (n° 4 et n° 7).

La polynucléose habituellement observée est quelquefois très importante, dépassant 20 000 globules blancs.

- 21 000 leucocytes dans l'observation n° 16
- 24 000 leucocytes dans l'observation n° 14
- 28 000 leucocytes dans l'observation n° 11

et jusqu'à 34 000 leucocytes dans l'observation n° 3.

Par contre, il n'a pas été observé de polynucléose dans deux cas :

- observation n° 4, leucocytose à 6 600 éléments. Il s'agissait pourtant d'une vraie septicémie à Candida.

- observation n° 7, leucocytose à 4 800 blancs dans un cas de simple levurémie transitoire.

L'importance de la polynucléose ne semble pas constituer un élément de diagnostic différentiel entre septicémie et simple levurémie.

Ainsi, l'observation n° 3 est une levurémie simple bien que la polynucléose soit à 34 000.

Inversement, les observations n° 9 et n° 12 qui sont d'authentiques septicémies ont des leucocytoses à 10 800 et 11 000 éléments, ce qui n'est pas très élevé pour un processus septicémique.

VI - THERAPEUTIQUE

1° MESURES GENERALES

A - Le retrait du cathéter

Cette mesure est systématiquement adoptée depuis que l'on connait les risques d'infection par voie exogène.

Dans l'observation n° 1, le cathéter suspect a été enlevé mais la perfusion s'est prolongée grâce à la pose d'un autre cathéter dans un autre territoire veineux.

La culture du cathéter a été pratiquée dans 6 cas (observations n° 2, n° 3, n° 4, n° 12, n° 14, n° 15). Dans deux cas, la pousse de colonies est venue confirmer le diagnostic et la pathogénie de la septicémie (observation n° 12, n° 14).

B - L'arrêt des antibiotiques

Là encore, cette mesure a été systématique, sauf lorsque une autre septicémie s'associait à la septicémie à Candida (observations n° 12, n° 16). Dans ces deux cas, le traitement antifongique est venu s'ajouter à l'arsenal thérapeutique déployé contre les germes microbiens.

2° LES ANTIFONGIQUES

13 malades ont bénéficié d'une médication antifongique.

2 antifongiques ont été utilisés :

- l'Amphotéricine B jusqu'au 1er semestre 1971
- la 5 Fluorocytosine - en expérimentation clinique - à partir de juillet 1971.

A - L'Amphotéricine B (FONGIZONE)

a été utilisée chez les 3 premiers malades dont nous rapportons les observations (n° 1, n° 2, n° 3).

a - indications

Compte tenu du risque de toxicité du produit, l'indication exclusive est la septicémie certaine ou très redoutée. Les observations n° 1 et n° 2 sont des septicémies certaines ; alors que dans l'observation n° 3, l'Amphotéricine a été prescrite sur une clinique évocatrice de choc septicémique.

b - les posologies

Pour le malade de l'observation n° 1, on a adopté une progression très lente, puisqu'il a fallu 15 jours pour passer de 0,3 mg/Kg/jour à la dose thérapeutique qui est de 1 mg/Kg/jour.

Pour les observations n° 2 et n° 3, la progression a été volontairement plus rapide pour "gagner de vitesse" le développement du processus septicémique. Il n'a fallu que 7 jours pour passer de 0,1 mg/Kg/jour à la dose efficace de 1 mg/Kg/j. Ce traitement a été précédé et suivi d'une injection d'un antihistaminique, tandis que 100 mg d'hémsuccinate d'hydrocortisone étaient tenus prêts en cas de choc.

c - Tolérance

Il n'a pas été signalé de complication immédiate ou secondaire dans la 1re et la 3ème observations.

Par contre, un petit choc immédiat a été constaté dans l'observation n° 2 ; malade très pâle, frissons, palpitations, tremblements, oppression. Ces signes se sont amendés rapidement, sous traitement du choc.

d - Résultats

Dans l'observation n° 1, on peut penser que la progression trop lente des posologies a retardé l'instauration

de la dose efficace. Après une brève amélioration, les manifestations septicémiques se sont imposées. Le décès est survenu au bout de 15 jours au moment où la thérapeutique atteignait seulement la dose efficace.

Dans l'observation n° 2, la progression plus rapide a permis d'atteindre en peu de jours les doses thérapeutiques efficaces. En 3 jours, la fièvre a baissé et les hémocultures se sont négativées. L'Amphotéricine a donc permis la guérison et la stérilisation d'une septicémie à Candida. On a observé un simple choc précoce mais aucune des gravissimes complications tant redoutées.

Dans l'observation n° 3, on a pu noter une amélioration de l'état général après administration de l'Amphotéricine ainsi qu'une stérilisation des urocultures et des hémocultures. Il est difficile de dire si ces résultats sont à mettre au profit exclusif de l'Amphotéricine B ou si - plus vraisemblablement - il ne s'agissait que d'une levurémie transitoire.

Ces 3 observations montrent que l'Amphotéricine est un produit très efficace s'il est bien manié. Hormis un petit choc précoce dans l'observation n° 2, il n'a pas été constaté de complications majeures post-thérapeutiques.

On ne peut nier que le recours à l'Amphotéricine est très redouté des cliniciens qui appréhendent la toxicité certaine de ce produit. Il semble néanmoins que son efficacité mérite que l'on utilise cet antifongique moyennant certaines précautions (doses progressives, thérapeutiques adjuvantes).

N'oublions pas que de nombreux et éminents parasitologues et cliniciens, tel UTZ restent fidèles à l'Amphotéricine.

B - La 5 Fluorocytosine (ONCOTYL)

L'expérimentation clinique de ce produit a été confiée pour Grenoble au Laboratoire de Parasitologie dès juillet de l'année 1971.

Si le dépistage systématique des septicémies à Candida permet de faire des diagnostics plus précoces, la facilité d'utilisation et la non toxicité de l'Oncotyl l'ont fait utiliser dès que naissait une suspicion de septicémie. Outre le traitement curatif, la 5 Fluorocytosine autorise les traitements préventifs.

Cette attitude est très bénéfique au malade mais elle interdit souvent la certitude diagnostique, car le produit négative les prélèvements et empêche la hausse du taux d'anticorps à la sérologie.

a - la posologie

Elle est habituellement de 1 comprimé per os par 5 Kg de poids et par jour en 4 prises (soit 100 mg/Kg/jour), mais les doses peuvent être facilement doublées, sans inconvénient.

b - le problème des résistances

C'est l'inconvénient essentiel de cet antifongique. De nombreuses souches de Candida sont d'emblée résistantes à la 5 Fluorocytosine. D'autre part, ce produit risque d'induire des mutants résistants plus ou moins précocement.

Le pourcentage des souches d'emblée résistantes est diversement évalué. Le laboratoire de Parasitologie de Grenoble n'a trouvé que 2 souches résistantes sur 50 souches testées. Cette étude - qui se poursuit - semble d'ores et déjà montrer que les résistances "spontanées" sont moins fréquentes que certains ne l'estiment.

Ce risque de résistances impose deux mesures :

- La sensibilité de la souche isolée du malade doit être systématiquement testée avant d'entreprendre le traitement.

- La 5 Fluorocytosine peut être d'emblée utilisée à dose forte (150 mg/Kg/j.) afin d'obtenir l'effet thérapeutique le plus rapidement possible. Ceci n'évite pas l'apparition de mutants résistants, mais on peut ainsi espérer obtenir le résultat thérapeutique avant que les mutants n'apparaissent.

Enfin, si aucun résultat clinique ou biologique n'a été obtenu après 3 jours de traitement, il est conseillé de substituer l'Amphotéricine B à la 5 Fluorocytosine.

c - Indications et résultats

10 malades ont été traités par la 5 Fluorocytosine. Parmi ces dix cas :

- 5 sont d'indéniables septicémies
- 2 posent aujourd'hui encore un problème diagnostique ; il s'agit pour le moins de candidoses profondes avec candidurie.
- 3 sont de simples levurémies mais le tableau a fait craindre le développement d'un processus septicémique.

La stérilisation et la guérison ont été obtenues dans ces dix cas.

La durée des traitements varie de 10 jours (observation n° 16) à deux mois (observation n° 2).

d - Tolérance

La 5 Fluorocytosine est infiniment moins toxique que l'Amphotéricine B. Son utilisation n'expose pas aux effets secondaires gravissimes de ce dernier produit.

Néanmoins des troubles gênants peuvent s'observer. C'est ainsi que 6 des 10 malades traités par la 5 Fluorocytosine ont ressenti des troubles :

- Il s'agissait à 5 reprises de troubles digestifs à type de nausées, de vomissements, de douleurs abdominales, de diarrhées profuses. (observations n° 5, n° 12, n° 14, n° 15, n° 16). Dans 3 cas le traitement a dû être interrompu pour mauvaise tolérance (observations n° 5, n° 12, n° 16).

On peut éviter en partie ces troubles digestifs en fractionnant les doses en 4 prises et en administrant chaque comprimé à 15 mn d'intervalle.

- Dans l'observation n° 7, une anémie est apparue après 10 jours de traitement. Elle sera mise sur le compte de la 5 Fluorocytosine et le traitement sera interrompu. On verra alors le nombre de globules rouges se normaliser rapidement.

VII - PERSPECTIVES

A la lumière des enseignements de la littérature et des leçons de l'expérience grenobloise, quelles peuvent être les attitudes en matière de dépistage et de thérapeutique ?

1° LE DEPISTAGE SYSTEMATIQUE

Le dépistage systématique s'adresse aux services de soins intensifs et aux services de chirurgie en particulier cardiaque et digestive.

ENQUETE PORTANT SUR 3 ANS (du 1.9.1970 au 30.8.1973)

SERVICES	NOMBRE D' HEMOCULTURES	% PAR RAPPORT AU NOMBRE TOTAL	HEMOCULTURES POSITIVES
Soins intensifs			
Réanimation (Pr MULLER)	362	57 %	24
Sas du pavillon d'urgence (Pr STIEGLITZ)	56	9 %	8
Chirurgie			
Canel A (Pr BARRIE) Canel B (Pr GAUTIER)	91	15 %	11
Neuro-chirurgie			
Brenier (Pr DE ROUGEMONT)	36	6 %	3
Cardiologie			
Chissé B (Pr MARTIN NOEL)	25	4 %	0
Maladies infectieuses			
Dominique Villars (Pr MAZARE)	21	4 %	0
Hématologie			
Moidieu B (Pr HOLLARD)	21	4 %	1
Enfants			
(Pr ROGET, Pr BEAUDOING)	9		2
Divers	10		0
	631		49

les malades exposés :

- les malades porteurs de cathéters
- ceux qui de plus sont intubés ou trachéotomisés et qui reçoivent un traitement antibiotique, généralement une association d'antibiotiques à large spectre.
- les risques augmentent lorsque le malade est un polyopéré en particulier pour des affections abdominales ou un opéré de chirurgie thoracique.

La découverte de Candida et surtout de C. albicans dans les urines, le liquide d'aspiration trachéale ou le liquide de sonde gastrique, doit amener à pratiquer une hémoculture sur milieu de Sabouraud et une recherche d'anticorps dans le sérum.

Ces deux examens sont renouvelés chaque semaine aussi longtemps qu'il est nécessaire. Les urines, plus faciles à obtenir, sont examinées tous les deux jours.

2° LES THERAPEUTIQUES

Au niveau thérapeutique, deux décisions sont à prendre.

A - A partir de quel moment faut-il traiter ?

- Lorsque le tableau clinique de septicémie est très évocateur et que la biologie vient confirmer le diagnostic : la sanction thérapeutique est indispensable ; il s'agit donc d'une attitude curative.

- Mais le plus souvent, le tableau est moins franc. Les examens biologiques sont incomplets et d'interprétation difficile. Il s'agit de la présence abondante et répétée de Candida dans les urines, d'une hémoculture positive isolée, de sérologies limites (1/80 par exemple). Un traitement précoce réalise une prévention contre le développement d'une septicémie vraie.

B - Quel antifongique choisir ?

Le clinicien dispose de 2 produits :

- l'Amphotéricine B, produit souvent mal supporté mais très efficace,

- la 5 Fluorocytosine inconstament efficace mais non toxique.

En fait, le choix ne s'offre que si la souche de Candida du malade s'est montrée sensible à la 5 Fluorocytosine à l'antibiogramme.

Nous allons exposer les différentes circonstances pathologiques et les attitudes qui peuvent être adoptées .

1er cas : urocultures positives

LOURIA a montré que l'atteinte rénale était la plus fréquente des localisations secondaires au cours des candidoses disséminées.

La candidurie est plus facile à mettre en évidence que la candidémie, car les examens bactériologiques urinaires sont très couramment pratiqués chez les malades des services de soins intensifs.

L'obtention d'urocultures positives dans un contexte clinique évocateur de septicémie à Candida, impose la mise en oeuvre d'un traitement antifongique peu dangereux.

La 5 Fluorocytosine est donc la médication antifongique de choix. Auparavant, il convient de réaliser un antibiogramme pour vérifier la sensibilité du germe à ce produit.

Sans exposer aux risques redoutables de l'Amphotéricine, la 5 Fluorocytosine conduit à de bons résultats. Les urines se négativent progressivement, mais surtout, cet antifongique réalise un traitement préventif en intervenant dès les premières manifestations biologiques d'une suspicion de généralisation ou de septicémie.

L'Amphotéricine ne permettait pas d'envisager le traitement dans de telles conditions. Le risque d'accident thérapeutique est trop redoutable pour ce qui n'est qu'une suspicion ou une crainte.

2ème cas : la levurémie

C'est en fait un faux problème car on doit traiter ces levurémies. En effet, on ne connait jamais d'avance l'évolution d'une levurémie et les risques de voir se développer une septicémie à Candida sont si redoutables qu'il serait dommage de se priver d'un antifongique efficace et facile à manipuler comme la 5 Fluorocytosine.

3ème cas : la septicémie

En fait, le terme "traitement de la septicémie" recouvre plusieurs éventualités.

- soit qu'il s'agit d'une septicémie à Candida manifeste avec fièvre, nombreuses hémocultures positives, confirmation sérologique.

- soit qu'il s'agit de signes biologiques convergents : Candida à différentes localisations, hémocultures positives, candidurie et/ou sérologie évocatrice, mais sans manifestation clinique.

- soit, simple levurémie signe d'appel et d'alarme.

Depuis juillet 1971, tous les traitements ont été réalisés grâce à la 5 Fluorocytosine qui apparait active et infiniment moins toxique que l'Amphotéricine.

En fait, les deux produits presentent l'un et l'autre avantages et inconvénients.

- la 5 Fluorocytosine peu dangereuse est certes efficace mais cette efficacité est inconstante et surtout elle est susceptible de s'altérer après quelques jours de traitement avec l'apparition de mutants résistants.

- l'Amphotéricine B est très efficace, ne donne pas de mutants, mais fait courir un risque thérapeutique. Il semble pourtant que ce risque soit quelquefois surestimé. Un bon "encadrement" par des thérapeutiques adjuvantes, une progression sage, un traitement immédiat en cas de choc doivent permettre de diminuer les risques. De nombreux auteurs considèrent que l'Amphotéricine reste l'antifongique de premier choix.

On peut concevoir un schéma thérapeutique qui permettrait d'exploiter les avantages des deux produits :

- l'efficacité de l'Amphotéricine B et
- la bonne tolérance de la 5 Fluorocytosine

tout en évitant leurs inconvénients :

- la création de mutants résistants (5 fluorocytosine)
- et l'obligation de posologies très progressives pour éviter les accidents (Amphotéricine B).

* LE SCHEMA THERAPEUTIQUE serait le suivant :

- après réalisation d'un antibiogramme pour tester la sensibilité à la 5 Fluorocytosine de la souche de Candida du malade,
- mise en train du traitement antifongique EN ASSOCIANT :

a - la 5 Fluorocytosine à la dose habituelle de 100 mg/Kg/j. ou à la dose conseillée par UTZ de 150 mg/Kg/j.

b - l'Amphotéricine B à doses très progressives, c'est-à-dire passer en 9 jours (5 perfusions) de 0,2 mg/Kg/j. à 0,5 mg/Kg/j. Cette posologie correspond à la moitié de la "dose utile" habituellement employée pour l'Amphotéricine.

Elle est très certainement suffisante lorsque l'Amphotéricine est associée à un autre antifongique majeur. Indiscutablement, la dose de 1 mg/Kg/j. d'Amphotéricine doit être prescrite lorsqu'apparait une résistance du germe à la 5 Fluorocytosine

Bien que nous n'en ayons pas encore l'expérience personnelle ce schéma thérapeutique nous apparait actuellement comme le meilleur. C'est l'application au domaine des mycoses profondes des règles classiques de l'antibiothérapie. Ces principes, impossibles à suivre tant que nous ne disposions que d'un seul antifongique majeur, peuvent désormais être respectés.

C O N C L U S I O N S

Les Septicémies à Candida entrent dans le cadre de cette pathologie très actuelle que sont les affections iatrogènes.

Favorisée par diverses maladies ou par de graves interventions chirurgicales, leur apparition peut également être provoquée par certaines thérapeutiques comprenant surtout des antibiotiques à large spectre et/ou des corticoïdes administrés en perfusion endo-veineuse. Ceci explique la fréquence accrue de ces affections au cours de ces dernières années.

I - Dans la première partie de notre travail, nous avons tenté de dégager une synthèse de la littérature médicale consacrée aux septicémies à Candida. Cette étude d'ensemble concerne notamment les circonstances favorisantes, les manifestations cliniques, les difficiles problèmes que posent le diagnostic biologique, le traitement et surtout, la prévention de ces affections.

II - En partant des archives du Centre Hospitalier de Grenoble, nous avons pu réunir 16 cas dans lesquels le diagnostic de septicémie à Candida a été considéré comme probable ou définitivement affirmé.

Sauf pour la première d'entre elles (1967), toutes ces observations concernent la période 1970-1973, soit plus de 5 cas par an.

Ceci correspond à une fréquence particulièrement élevée. Pour une part, cette fréquence est sans doute apparente car de nombreux cas n'ont été reconnus qu'à la suite d'un dépistage systématique.

III - Nos observations nous ont permis de confirmer diverses notions classiques, concernant les circonstances d'apparition, les manifestations cliniques et l'évolution des septicémies à Candida.

Nous en avons surtout dégagé les points essentiels du diagnostic, du traitement et de la prophylaxie tels qu'ils peuvent être maintenant envisagés.

Le diagnostic ne peut être porté que sur la coéxistence d'hémocultures positives avec des signes cliniques évocateurs ou du moins une sérologie fortement positive. A elle seule, l'hémoculture ne permet pas en effet de distinguer les simples levurémies des septicémies vraies.

Elément essentiel du diagnostic biologique, la sérologie exige certaines précautions techniques que nous avons tenté de préciser.

Le traitement à récemment bénéficié de la découverte d'un antifongique majeur : la 5 Fluorocytosine, à la fois actif et bien supporté mais auquel -malheureusement - certaines souches de Candida sont spontanément ou progressivement résistantes. L'emploi de ce médicament permet cependant un traitement rapide et qui conduit à des résultats excellents dans l'ensemble.

Enfin, la prophylaxie des septicémies à Candida ne peut être que très difficilement réalisée par des mesures d'hygiène hospitalière. Elle relève surtout, chez les malades particulièrement exposés, d'un contrôle systématique par hémocultures répétées comme cela est actuellement réalisé à Grenoble. Dans tous les cas où il conduit à des résultats positifs, ce dépistage doit être suivi d'un traitement immédiat à la 5 Fluorocytosine, la sensibilité du germe étant préalablement vérifiée.

B I B L I O G R A P H I E

1 - ACAR J.F., SICARD D.
Chimiothérapie des mycoses profondes
- Rev. Prat. 1968, 18, n° 19 : 2965-2971

2 - AMBROISE-THOMAS P.
Etude séro-immunologique de dix parasitoses par les techniques d'immuno-fluorescence
- Thèse Doct. Sciences Lyon 1969 645 p.

3 - ANDERSON A.O. et YARDLEY J.H.
Demonstration of Candida in blood smears
- New Engl. Med. 1972, 286 : 108

4 - ASHCRAFT KW et LEAPE LL.
Candida sepsis complicating parenteral Feeding
- J. Amer. Med. Ass. 1970, 212 : 454-456

5 - BAMALE, SAINT HILLIER et HAUBART
Etude préliminaire sur l'apparition de Candida albicans en milieu hospitalier.
- Bull. Soc. Fr. Mycol. Med., 1969, n° 16 : 21-22

6 - BARTHE J.
Intérêt statistique de l'étude de la répartition de Candida albicans et d'autres levures dans différents milieux naturels de l'homme.
- Rev. Institut Pasteur, Lyon 1969, n° 2 : 117-124

7 - BASSET A., BASSET M. et LIAUTAUD B.
Environnement fongique
- Bull. Soc. Franç. Mycol. Med., 1970, n° 18 : 16-17

8 - BASTIN, LAPRESLE, CUIBERT et ACAR
Les infections après chirurgie cardio-vasculaire.
- Archives des maladies du coeur et des vaisseaux 1965, 58 : 543-586

9 - BASTIN R. et SICARD D.
Septicémies et endocardites à levures et à Aspergillus
- Rev. Prat. 1968, 18, n° 19 : 2927-2937

10 - BATTIN, ALBERTY, AZANZA etSAINT-SUPERY
Un nouveau cas de septicémie à Candida provoqué par les cathéters de perfusion veineuse.
- Arch. Fr. Pediatr. 1968, 25, n° 10 : 1190

11 - BERGER J. et DUSCHINSKY R.
Controlling fungi with 5 Fluorocytosine
- United States Patent Office, 1968, 3 : 366

12 - BERNARD J., MATHE G. et DROVHET E.
Infections à Candida au cours des hémopathies décompensées et leur traitement par la Nystatine.
- Le Sang, 1955, 26 : 491-493

13 - BOUVIER
Septicémie à Candida albicans de l'enfant
- Conc. Med., 1971, n° 12

14 - BRUNS, LITTLES et YANZ
Candida parapsilosis, Septicémies
- Mich. Med. 1970, 69, n° 13 : 585-588

15 - CABANNE, KLEPPING et MICHIELS
Terminal fungal septicemia from accute leukemia treated with Antibiotics and corticoïds
- Arch. Anat. Path. Paris 1963, 11 : 83-89

16 - CAVAROC ML.
Modifications de la flore micorbienne intestinale au moment du sevrage chez le nourrisson en bonne santé et chez le nourrisson malade. Rôles bénéfiques ou nocifs de cette flore.
- Rev. Pediat. 1968, 4 : 201-220

17 - CHAPTAL J., JEAN, RIOUX et PAGES
Septicémie et septicopyohémie à Candida albicans chez l'enfant.
- Ann. Pediat. 1965, n° 8 : 330-341

18 - CHOTINER et PIVER
Monilia septicemia associated with hyperalimentation
- Obstetri-Gynecol. USA 1971, 38, n° : 896-898

19 - CORDONNIER et LUNDY
Amphotéricine en perfusion intra-veineuse dans les moniliases
- Bull. Soc. Fr. Dermat. Syphiligr. 1970, 77, n° 2 : 175-184

20 - COUDERT, KIEN TRUONG et AMBROISE-THOMAS
Septicémie à Candida albicans, étude sérologique par immuno-fluorescence, agglutination et immuno-électrophorèse.
- Bull. Soc. Path. Exot., 1967, 60, n° 6 : 497-503

21 - COULAUD
Septicémie à Candida
- Vie Med. 1970, 51, n° 4 : 534-537

22 - CURRY et QUIE
Fungal septicemia in patients receiving parental hyper-alimentation
- The New Eng. J. Med. 1971, 285, n° 22 : 1221-1225

23 - DARRELL et GARROD
Secondary septicemia from intravenous cannulae
- Brit. Med. J., 1969 : 481-482

24 - DAVIES
Iatragenic fungal infections
- C.R. Soc. Int. Mycol. Hum. Paris 1971, p. 189

25 - DAVIES et REEVES
5 Fluorocytosine and urinary candidiasis
- Brit. Med., 1971, n° 1 : 577-579

26 - DEBRE, LELONG et MOZZICONACCI
Les infections à Candida albicans du nourrisson et de l'enfant.
- Ann. Pédiatrie, Paris 1957

27 - DENNIS, PETERSON et FLETCHER
Candida septicemia in the severe traumatized patient.
- J. Traum., 1968, 8 : 177-185

28 - DROUHET
Chimiothérapie et immunologie des candidoses et des aspergilloses profondes. Aspects actuels des mycoses iatrogènes.
- Pres at the 5th Congr. of the Int. Soc. of Human and animal mycology, Paris 1971

29 - DROUHET
Basic mechanisms of antifungal chemotherapy
- Med. Treat, 1970, n° 7 : 539-564

30 - DROUHET
Les champignons opportunistes
- Conc. Med. 1972, 94, n° 22 : 4262-4274

31 - DROUHET
Valeur et limites de la sérologie du Candida albicans
- Lyon Med., 1972, 227, n° 11 : 1129-1133

32 - DUGOIS, AMBLARD, MANENT et DE BIGNICOURT
Vulvo-vaginites moniliasiques et contraceptifs oraux
- Sem. Hôp. Thérapeutique, 1972, 48, n° 1 : 63-66

33 - ELLIS et SPIVACK
The significance of Candidenia
- Ann. Intern. Med., 1967, 67, n° 3, Part 1 : 511-522

34 - ESTEVES, CABRETA et NOBRE
Champignons levuriformes. Signification de leur présence dans les produits biologiques humains normaux et pathologiques.
- Cah. Med. Fr., 1971, 12, n° 12 : 1069-1075

35 - FABIANI
Les infections consécutives aux carences immunitaires provoquées.
- Sem. Hôp. Paris, 1970, 46, n° 19 : 1292-1297

36 - FASS et PERKINS
5 Fluorocytosine in the treatment of cryptococcal and candida mycoses.
- Ann. Int. Med., 1971, 74, n° 4 : 535-539

37 - FOUCAULT, LOYAU, LANIECE, DUVAL et MOULIN
Septicémie à Candida albicans. Localisation périveineuse et pleurale. Traitement par l'Amphotéricine. Guérison.
- Ouest Med. 1965 : 1099-1104

38 - FOX
Fatal superinfection with monilia in gynecological surgery
- Amer. J. Obstet. Gynec., 1971, 110, n° 2 : 285-290

39 - GOLDGRAN
Contributions à l'étude des septicémies à Candida.
- Thèse, Paris, 1973

40 - GOLDSTEIN et HOEPRICH
Problems in the diagnostic and treatment of systemic candidiasis.
- J. Infect. Sis. USA, 1972, 125, n° 2 : 190-193

41 - GORDEE et MATTHEWS
Systemic antifungal activity of Pyrrolnitrin
- Appl. Microbiol., 1969, 17, n° 5 : 690-694

42 - GRACIANSKY et LECLERQ
Les dermatoses à levures au cours des traitements par les antibiotiques.
- Sem. des Hôp., 1955, 5, n° 37 : 2162-2168

43 - GRUNBERG E.
Observations on the activity of two nerver antifungal. Agents Saramycetin (X.5079 C) and 5 Fluorocytosine
- 5th International Congr. of Chemiotherapy Vienna 1967, Vol IV.

44 - GRUNBERG
Chemotherapeutic activity of 5 Fluorocytosine
(In Sylvester JC Ed Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1963, 566-568 Am Soc Microbiaol Ann. Arbor / Mich 1964).

45 - GUIBERT
Perspectives recentes sur les antifungiques
- Gazette Médicale de France, 1969, 76, n° 32 : 6641-6645

46 - HERREL
The antifungal activity of 5 Fluorocytosine
- Clin. Med. Feb 1971 : 11-13

47 - HERVOUET, VERMEIL et HERBOUILLER
Quelques notions nouvelles concernant les septicémies à Candida.
- Archives Médicales de l'Ouest, 1971, 3, n° 2 : 63-76

48 - HUGHES et REMINGTON
Systemic candidiasis a diagnostic Challenge.
- California Med. USA, 1972, 116, n° 6 : 8-17

49 - HUGUENARD, LAFAIX, DUVAL et OLIVIER
Polyarthrite chronique évolutive. Tetanos, septicémies et cholecystite à Candida.
- Ann. Med. Interne, 1971, 122, n° 5 : 619-622

50 - JELLINGER et BANKL
Central Nervous system and skeletal musch involment in systemic Candiadis.
- Acta Neuropathol., 1971, 18, n° 3 : 257-261

51 - KEITH et ASHCRAFT
Candida sepsis complicating parental feeding
- J A M A 1970, 212, n° 3 : 454-456

52 - KLASTERSKY
Les infections opportunistes à Candida. Considérations sur leur prévention.
- Nouv. Presse. Med. Fr., 1972, 1, n° 1 : 39-41

53 - KOZINN et TASCHDJIAN
Candida albicans saprophyte ou pathogène ?
J A M A 1968, 198 : 170-172

54 - KOZINN et TASCHDJIAN
Diagnostics and therapy of systemic candidiasis
- Sabouraudia, 1969, 7 : 58-109

55 - LE FICHOUX
Les mycoses induites par les thérapeutiques modernes
- Vie Médicale 1969, 70, n° 4 : 3629-3632

56 - LEHNER et SOND
Systemic candidiasis and renal involment
- Lancet 1964 : 1414-1416

57 - LEHRER
Defective candidacidal activity of leucocytes from patients with systemic candidiasis.
- Clin. Res. 1970, 18 : 443-449

58 - LEHRER et CLINE
Leukocyte candidacidal activity and resistence to systemic candidiasis in patient with Cancer.
- Cancer 1971, 27 : 1211-1217

59 - LELONG, ALISON et LE TAN VINH
Le Muguet généralisé
- Ann. Med. 1953 : 54-55

60 - LE LOURD
Septicemie double à Streptocoque et à Candida
- Bordeaux Medical 1971, n° 11 : 3197-3208

61 - LEYENDIF, WELMAN et CORMAN
Candidiasis with intracranial localisation.

62 - LODDER
The Yeasts
- North Holland Publ. Co Edit. Amsterdam Londres 1970

63 - LOURIA et BROWNE
The effet of cortisone on experimental fungus infection.
- Ann. N. Y. Acad. Sci., 1960, 89 : 39-46

64 - LOURIA
Pathogenesis of Candidiasis
- Antimicrobial agents and Chemotherapy, 1965 : 417-426

65 - LOURIA, BLEVINS et ARMSTRONG
Fungemia caused by non pathogenic Yeasts
- Arch. Int. Med., 1967 : 119 : 247

66 - LOURIA et BRAYTON
The Behavior of candida olls within leukocytes
- Proc. Soc. exp. Biol (NY), 1964, 115 : 93-98

67 - MACKENZIE
Yeasts from human sources
- Sabouraudia 1961, 1 : 8-14

68 - MARGET et SCHWAB
Candida albicans : un exemple d'agent pathogène opportuniste (en allemand)
- Münsch Med. Wschr. Dtsche 1971, 113, n° 49 : 1637-1644

69 - MARQUEZY
Septicémie mixte à Staphylocoque et Candida albicans
- Arch. Franç. Ped., 1959, 16 : 1215-1221

70 - MARTIN, L.
Conditions d'apparition et traitement des mycoses viscérales profondes.

71 - MARKS et EICKHOFF
Application of four methods to the study of Yeasts sensitivities to 5 Fluorocytosine.
- Abstract of paper presented at the 10 th Interscience Conference on Antimicrobial Agents + Chemotherapy Chicago 1970

72 - MAYORGA
Resultador preliminares del tratamiento con 5 Fluorocytosine
- Pres. VII Congr. Centro Americano de dermatologica Guatemal 1969

73 - NASH, FOLEY et PRUITT
Fungal burn wound infection
- JAMA 1971, 215 : 1664-1666

74 - NEGRONI et DE FLORES
La immunofluorescencia indirecta en el diagnostico serologico de las candidiasis sistematicas
- Mycopathologia 1971, 43 : 355-359

75 - NEWSOME, LEE et REES
Fatal fungal infection following open heart surgery
- Brit. Heart, 1967, 29 : 457-460

76 - NEZELOF et SARRUT
Infections mortelles à Candida chez le nouveau-né et le nourrisson.
- Ann. Ped., 1957, n° 47-48 : 2949-2958

77 - PARKHURST et VLAMIDES
Fatal opportunistic fungus disease
- JAMA 1967, 202 : 279-282

78 - PERCEBOIS et DENIS
Candidoses de surinfection en milieu hospitalier
- Bull. Soc. franç. Mycol. Med., 1970, n° 18 : 18-19

79 - PETGES, TEXIER et LAGARDE
Granulome moniliasique chez l'enfant en cours de traitement par l'Amphotéricine B.
- Soc. fr. Derm. et Syph., 1960 : 983-986

80 - PHILIPPIDIS, NAMAN et SIBINGA
Disseminated intravascula coagulation in Candida albicans septicemia
- J. Pediat., 1971, 78 : 683-686

81 - PONTONNIER, RIEU et CAMEZIN
Atteinte oculaire au décours d'une septicémie à Candida albicans.
- Rev. Med. Toulouse, 1970, 6 : 57-59

82 - PREISLER, MASENCLEVER et MENDERSON
Anti Candida antibodies in patients with acute leukemia
- Amer. J. Med., 1971, 51 : 352-361

83 - PROCHAZKA, LUCAS et BEAUCHAMP
Systemic candidiasis with disseminated intravascular coagulation.
- Amer. J. Dis. Child, 1971, 122 : 255-256

84 - RECORD, SKINNER, SLEIFHT et SPELLER
Candida endocarditis treated with 5 Fluorocytosine
- Brit. Med. J., 1971 : 262-264

85 - RICHARD et DAMMIN
Candida tropicalis as a pathogen for man
- New Engl. J. Med., 1960, 263 : 474-477

86 - RICHET, DROUHET, DUNOT et JUNGER
Guérison de deux cas de septicémie à Candida albicans compliquant une anurée grave.
- Bull. Soc. Med. Hôp. Paris 1959, 75 : 780

87 - RIFKIND, MARCHIORO, SCHNECK et HILL
Systemic fungal infections complicating renal transplantation and immuno suppressive therapy.
- Amer. J. Med., 1967, 43 : 28-38

88 - ROURE
Champignons opportunistes. Une pathogénie révélée par les facteurs iatrogènes.
- Quotidien du Médecin, février 1972.

89 - RUPRECHT
Generalisiate Candida mykose bei Pan myelophthise
- Mykosen, 1969, 12 : 1-6

90 - SALIER et ZINNEMAN
Bacteriema and Candida septicemia
- Minn. Med. 1967, 50 : 1489-1499

91 - SATGE, VIALATTE et CAVALIER
Infections généralisées à Candida albicans chez l'enfant
- Sem. Hôp. Fr. 1967, 43, n° 46 : 2856-2864

92 - SCHLEGEL et BERNIER
Severe Candidiasis associated with thymic dysplasia IgA deficiency and plasma antilymphocyte effects.
- Pediatrics, 1970, 45 : 926-936

93 - SCHOENEBECK
5 Fluorocytosine treatment of Candidosis of the urinary tract and Candida infection localised elsewheie
- Pre at the 5 th Congr. of the Int. Soc. of Human and Animal Mycology, Paris, july 5-10 1971

94 - SEELIG
Mechanisms by which antibiotics nicrease the incidence and severity of Candidiasis and alter the immunological defenses
- Bect. Rev. 1966, 30 : 442-459

95 - SEGRETAIN
Les moisissures de l'athmosphère de Paris.
- Bull. Soc. Franç. Mycol. Med., 1970, n° 18 : 7-9

96 - SERBAU et TASCA
Aspects anatomo-pathologiques des Candidoses généralisées
- Sem. Hôp. Arch. Anat. Pathol. Fr., 1964, 12, n° 1 : 15-24

97 - SHADOMY
In vitro and in vivo studies with severol new antifungal agents
- Pres at the 5 th Congres of the Int. Soc. of human and animal Mycology, Paris, july 5-10 1971

98 - SICARD
Endocardites fongiques
- Thèse Med. Paris 1968

99 - SILVER
Infections fever and host resistance in neoplastic diseases
- J. Chron. Dis., 1963, 16 : 677-701

100 - SKOBEL, JORKE et SCHABINSKI
Akute generalisierte Mykose sepsis durch Candida pseudotropicalis
- Munch Med. Wohenschrift 1955, 97 : 194

101 - SMITS, PRIOR et ARBLASTER
Incidence of Candida in hospital in patients and the effects of antibiotic therapy.
- Brit. Med. J., 1966 : 208-210

102 - SPELLER
Systemic Yeast infection with 5 Fluorocytosine
- Pres at a meeting of the Brit Soc for Mycopathology april 6 1971

103 - STAIB, STRODER et LANGE
La septicémie à Candida du nouveau-né et de l'enfant
- Bull. Soc. Franç. Mycol. Med. 1968, 13 : 22

104 - SWANSON et SCHWARTZ
Immunosuppressive therapy. The relation between clinical response and immunologic competence
- New Engl. J. Med. 1967, 277 : 163-170

105 - SWEENY et DINEEN
Monilia Albicans fungemia following multiple pelvic and abdominal procedures successfully treated with Amphotericine B
- Amer J. Surg., 1960, 100 : 470-474

106 - TASCHDJIAN, KOZINN et CUESTA
Serodiagnosis of Candidal infections
- Amer. J. of Clin. Path. 1972, n° 2

107 - TASCHDJIAN, TONI, MSU, SEELIG
Etude par immuno-fluorescence de Candida dans les phagocytes réticulo endothéliaux humains. Implication pour l'immuno-génèse et la pathogénèse des Candidoses généralisées.
- Amer. J. Clin. Pathol. USA, 1971, 56, n° 1 : 50-58

108 - TASSEL et MADOFF
Treatment of Candida Sepsis and Cryptococcus meningitis with 5 Fluorocytosine.
- JAMA 1968, 206 n° 4

109 - TINTHOIN
Septicémies à levures
EMC Maladies infectieuses 8125 A 10

110 - TRAISSAC, LEGER, PACCALIN et DELMON
A propos d'une observation de Candidose généralisée de l'adulte, pathologie à transfert de responsabilité.
- Bordeaux Med. 1964, 2, n° 3 : 551-558

111 - TROTIER et JOUFFROY
Candidose chronique multifocale, approche immunologique et traitement par l'Amphotéricine B.
- Bull. Soc. Fr. Mycol. Med. 1969, n° 16

112 - UTZ, DUMA et MC GEMEE
Chemotherapy of the systemic mycoses : Recent clinical observations.
- Pres. at the 5 th Congr. of the Int. Soc. of human and animal Mycology Paris july 5-10 1971

113 - UTZ
The spectrum of opportunistic fungus infections
- Lab. Invest., 1962, 11 : 1018-1025

114 - UTZ
The systemic mycoses : concepts of therapy
- Consultant 1972, 5 : 149-152

115 - UTZ
Treatment of Candida infections.
- Symposium on Candida infections. Winner Ed.
Hurley 1966 : 221-244

116 - VANBREUSEGHEM
Mycoses consécutives à l'administration d'antibiotiques.
- Brux. Med. 1969, 49 : 481-490

117 - VANBREUSEGHEM
Analyse mycologique de 100 cadavres de cancéreux.
- Bull. Acad. Roy Med. Belg. 1969, 9 : 417-437

118 - VIALATTE, SATGE, ROIDOT et MESCHAKA
Un cas de septicémie à Candida albicans avec lésions rétiniennes et endocardite.
- Arch. Franç. Pediat., 1961, 18 : 1211-1213

119 - VIALLEFOND, JEAN et MEYLAN
Intérêt de l'examen ophtalmologique dans les septicémies à Candida.
- Bull. Soc. Fr. Mycol. Med., 1968 n° 13

120 - VIC DUPONT
Les septicémies à Candida
- Prov. Med. 1962, 30 : 207-221

121 - VIC DUPONT, AUGUSTIN et GRIVOIS
Septicémies à levures
- Soc. Med. Hôp. Paris 1967, 115 : 131-143

122 - VIC DUPONT et CARTIER
Les Septicémies, complications de cathétérisme veineux de perfusion
- Lucas Championnière, 1967 : 243-256

123 - VIC DUPONT, COULAUD et DELRIEU
Les septicémies à Candida. Aspects étiologiques, cliniques et thérapeutiques. D'après 30 observations.
- Presse Med., 1968, 76, n° 16 : 747-750

124 - WARNER, Mc GEMEE, DUMA, SHADOMY et UTZ
5 fluorocytosine in Human Candidosis
- Abstract of paper presented at the 1ost Interscience conference on Antimicrobial Agents, Chemotherapy, Chicago oct 18-21, 1970.

125 - WELLMANN, REINHARD, SALAZAR
Polyethylene Catheter embolism : review of the literature and report of a case with associated fatal tricuspid and systemic candidiasis.
- Circulation, 1968, 37 : 380-392

126 - WILLIAMS, CHANDLER et ORLOFF
Candida Septicemia
- Arch. Surg., 1971, n° 103 : 8-11

127 - YAFFE
Super infection and systemic mouiliasis
- Canad. Med. Ass. J. 1958, 78 : 94-96

128 - ZIMMERMAN
Fatal fungus infections complicating other diseases.
- Amer. J. Clin. Path., 1955, n° 25 : 46-65

129 - EDITORIAL Candida infections
- The Medical Letter, on Drugs and therapeutics, 1970, 12, n° 7

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobe et méprisé de mes Confrères si j'y manque.